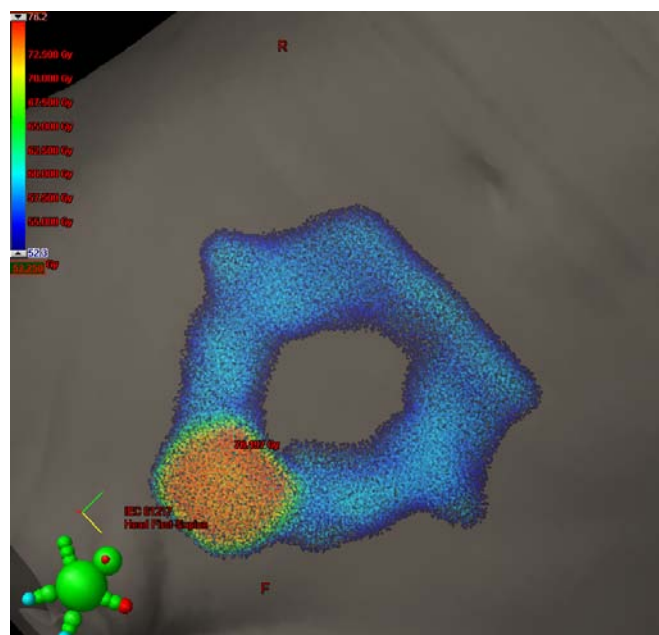


Daproca

## PROPEL A+B

# Pelvin lymfeknudebestråling med samtidigt boost til prostata for prostatakræftpatienter i høj-risikogruppe: Et fase I/II studium



CIRRO IP080210 version 4 070211

**Sagsnr.: 20100203 Videnskabsetisk Komite**

### Protokolorganisation

Daproca

Pelvin lymfeknudebestråling med samtidigt boost til prostata for prostatakræftpatienter i høj-risikogruppe:

Et fase I/II studium

Version 070211

Videnskabsetisk journalnr 20100203

**Hovedansvarlig studiekoordinator:**

Tel. +45 8949 3904 Overlæge Lise Bentzen, Onkologisk Afdeling, Århus Sygehus

Fax: +45 8949 2530 E-mail: lisebent@rm.dk

**Deltagende afdelinger:**

Onkologisk Afdeling Ålborg Sygehus – Afsnit Syd Hobrovej 99 9100 Ålborg	Protokolansvarlig Overlæge Mats Holmberg E-mail: mrhh@rn.dk
Onkologisk Afdeling Århus Sygehus Nørrebrogade 44 8000 Århus C	Protokolansvarlig Overlæge Lise Bentzen E-mail: lisebent@rm.dk
Onkologisk Afdeling Vejle Sygehus Kabbeltoft 25 7100 Vejle	Protokolansvarlig Overlæge Inge Mejlholm E-mail: Inge.Mejlholm@slb.regionsyddanmark.dk
Onkologisk Afdeling R Odense Universitetshospital Sdr. Boulevard 29 5000 Odense C	Protokolansvarlig Overlæge Steinbjørn Hansen E-mail: steinbjoern.hansen@ouh.regionsyddanmark.dk
Onkologisk Afdeling Amtssygehuset Herlev Herlev Ringvej 2730 Herlev	Protokolansvarlig Overlæge Lisa Sengeløv E-mail: lise@heh.regionh.dk
Finsencentret, Rigshospitalet Blegdamsvej 9 2100 København Ø	Protokolansvarlig Overlæge Peter Meidahl Petersen E-mail: peter.meidahl.petersen@rh.regionh.dk

**Øvrige involverede afdelinger:**

Afdeling for Medicinsk fysik, Århus Sygehus Nørrebrogade 44, byg 5 8000 Århus C	MSc. Jørgen B. Pedersen MSc. Ph.d Per R Poulsen MSc. Ph.d. Ludvig Paul Muren
Afdeling for Eksperimentel Klinisk Onkologi Århus Sygehus Nørrebrogade 44, byg 5 8000 Århus C	Prof, dr.med. Jens Overgaard MSc. Ph.D. Jan Alsner 1. reservelæge, Ph.d. Nicolaj Andreassen

## **INDHOLDSFORTEGNELSE**

- 1.0 Baggrund og formål**
- 2.0 Endepunkter**
- 3.0 Inklusions og eksklusionskriterier**
- 4.0 Patientundersøgelser**
  - 4.1 Før inklusion**
  - 4.2 Efter inklusion**
- 5.0 Radioterapi**
  - 5.1 Terapiplanlægning og target-volumina**
  - 5.2 Dosimetri og risikoorganer**
  - 5.3 IGRT og CBCT**
- 6.0 Patientevaluering under og efter strålebehandlingen**
  - 6.1 Morbiditetsrelaterede endepunkter**
  - 6.2 Tumorrelaterede endepunkter**
- 7.0 Translational forskning**
- 8.0 Statistiske overvejelser**
- 9.0 Bivirkninger**
- 10.0 Publikationer**
- 11.0 Ethiske betragtninger**
- 12.0 Økonomiske forhold**
- 13.0 Referencer**

## BAGGRUND

Formålet med dette studium er at undersøge morbiditet for medbestråling af de regionale pelvine lymfeknuder ved strålebehandling for c. prostata hos patienter i høj risiko for recidiv efterfølgende. Patienterne gives langvarig strålebehandling med 1.49 Gy til lymfeknuder med simultant integreret boost til prostata med 2.0 Gy pr fraktion til i alt 55 Gy til lymfeknuder og 74 Gy til prostata. Det primære endepunkt er senfølger efter strålebehandlingen; sekundært vil man undersøge hyppigheden af tilbagefald af tumor.

Hypotesen er, at patienter med høj risiko for tilbagefald af sygdommen og dermed høj risiko for lymfeknudemetastaser eller patienter med få lymfeknudemetastaser kan tilbydes regional lymfeknudebestråling med moderne behandlingsteknikker, uden at det resulterer i uacceptable akutte bivirkninger og senfølger.

I Danmark består standard strålebehandling af patienter med prostatakræft i bestråling af prostata og evt. vesiculæ seminales, uanset risiko for tilbagefald af sygdommen. Det forudsættes, at patienterne er uden spredning til lymfeknuder (ie. N0) og fjernmetastaser (M0). Behandlingen gives med enten 3D konform teknik eller intensitetsmoduleret radioterapi (IMRT), og der anvendes billedvejledt strålebehandling (IGRT) for at reducere det strålebehandlede volumen og derved mindske medbestråling af rektum og blære. Standarddosis til prostata er 74 – 78 Gy, hvilket i flere studier har vist at reducere tilbagefaldshyppigheden af sygdommen målt med markøren prostataspecifik antigen (PSA) (1, 2, 3, 4, 5, 6) i forhold til tidligere anvendt doser 70 Gy eller mindre. Ved anvendelse af 3D konform teknik resulterer denne dosis i øget morbiditet (1,2, 4, 5, 6). Det bestrålede områdes omfang varierer i disse studier. Pollack et al. (1,2) påviste, at udvikling af grad 2 eller mere rektum-toksicitet korrelerede med volumen af rektum bestrålet til en dosis over 70 Gy. De øvrige studier påviste også en signifikant stigning i grad 2-3 gastro-intestinale bivirkninger. Ved høj risiko for tilbagefald af sygdommen defineret ud fra klassificering vha. PSA, Gleason score (malignitetsgrad) samt det kliniske tumorstadium (T-stadiet) gives neoadjuverende medicinsk kastrationsbehandling, som fortsættes samtidig med strålebehandling og efterfølgende som adjuverende endokrin behandling (7). Der findes forskellige modeller for risikoklassificering (D'Amico, MSKCC), som har vist prædiktiv værdi for strålebehandling til prostatakræftpatienter (8).

I Nordamerika samt dele af Europa gives der rutinemæssigt strålebehandling mod de regionale lymfeknuder i bækkenet til patienter med høj risiko for tilbagefald af sygdommen. Effekten af at medinddrage de pelvine lymfeknuder i strålebehandlingen er stadig uafklaret og testes i randomiserede undersøgelser. Tidlige retrospektive studier har ikke sikkert kunne påvise en effekt af denne strålebehandling, men disse studier har været vanskelige at tolke, idet dosis, behandlingsmetode (ekstern strålebehandling alene eller kombineret med brachyterapi-boost) og endokrin behandling har været forskellige, hvorfor de poolede data er svære at vurdere (9-11). Spørgsmålet om medbestråling af de pelvine lymfeknuder har været undersøgt i to prospektive, randomiserede undersøgelser, RTOG 9413 og GETUG 01. RTOG 9413 studiet har ikke overordnet kunne vise en forbedret samlet overlevelse som følge af pelvin bestråling (12), men subgruppeanalyser i studiet tyder på en sammenhæng mellem størrelsen af det bestrålede område (ie. antal lymfeknuder medbestrålet) og neoadjuverende hormonbehandling og progressionsfri overlevelse (12,13). Det europæiske studie GETUG-01 har ikke kunnet påvise en fordel målt ved progressionsfri overlevelse af pelvin bestråling, hvilket delvist er søgt forklaret ud fra

klassificeringen af patienter i højrisikogruppe og en inferior dosis til prostata hos patienter i den første del af studieperioden (14).

Der er rapporteret bivirkninger fra RTOG 9413 studiet, og det viser, at forekomsten af grad 3 eller højere sene tarmbivirkninger var korreleret med bestrålet volumen, hvorimod forekomsten af sene urogenitale bivirkninger ikke viste samme afhængighed (13). GETUG-01 studiet er nyere og follow-up kortere, men bækkenbestrålingen var associeret med en lille men ikke-significant stigning i gastro-intestinale bivirkninger grad 2 eller mere. To tidlige randomiserede undersøgelser, udført før PSA målinger var mulige, har ikke vist signifikant effekt af pelvin bestråling (15,16)

Spredning af prostatakræft til lymfeknuder foregår primært til obturator lymfeknuderne, lymfeknuderne langs a iliaca communis, a iliaca interna og externa, samt til de presacrale og perirectale lymfeknuder (dog relativt sjældent til de to sidstnævnte lokalisationer) (17,18). Risikoen for spredning af prostatakræft til de regionale lymfeknuder i bækkenet kan estimeres ud fra Partin tabellerne, som er et normogram baseret på operationsdata fra patienter opereret med radikal prostatectomi samt lymfeknudefjernelse (19,20), eller en formel empirisk derivedet fra disse normogrammer (21). Senere studier har imidlertid vist, at der eksisterer en høj grad af variabilitet mht. spredningsmønstret, og at Partin normogrammerne formentlig underestimerer spredningen (17,18), samt at systematisk og grundig skæring af de udtagne lymfeknuder kombineret med immunhistokemiske farvemetoder kan afsløre mikrometastaser, der ikke erkendes ved rutinemetoder. Senest er der i studier undersøgt muligheden for sentinel node teknik samt SPECT skanning til afsløring af lymfeknudespredning, netop af hensyn til den store variabilitet i spredningen (22,23), men dette er ikke rutine. I Danmark gennemgår alle prostatakræftpatienter i højrisikogruppe rutinemæssigt pelvin lymfeknude staging-operation før strålebehandling. Staging-operationen udføres åbent eller laparoskopisk med fjernelse af lymfeknudeholdigt væv fra obturatoriusregionen op til delingsstedet af a. iliaca communis men kan være mere ekstensivt. Antallet af fjernede lymfeknuder er varierende, og morbiditeten efter dette indgreb er varierende, afhængig af omfanget af indgrebet (24).

Patienter med makroskopisk eller mikroskopisk spredning til lymfeknuder har en dårlig prognose med en 10 års overlevelse på 20-30 % (25). Meget tidlige retrospektive studier påpegede at strålebehandling kombineret med endokrin terapi kunne øge PSA recidivfrihed, men der var kort opfølgningstid (26). Man har drøftet om antallet af positive lymfeknuder havde en prognostisk betydning, men Gervasi et al fandt ikke en sådan sammenhæng (27). Hanks et al. fandt dog en mindre del af patienter behandlet med RT var recidivfrie efter 10 år, disse pt havde begrænset lymfeknudeinvolvering med 1 eller 2 positive (25). I et review fra 2006 konkluderes det, at patienter med lymfeknudespredning klarer sig bedre i de nyere studier, men at dette til dels kan tilskrives stage migration i form af lavere PSA samt anvendelsen af endokrin terapi (28). Retrospektive data publiceret i 2001 viste at strålebehandling kombineret med endokrin behandling gav en langt højere 10 års overlevelse på > 60% (29) med gleason score som selvstændig prognostisk markør. Et nyligt studie har opgjort toxicitet og overlevelsedata for patienter med lymfeknude positiv sygdom behandlet med enten postoperativ strålebehandling (radikal prostatectomi (RP)) eller strålebehandling alene (30). Patienterne blev behandlet med bestråling af bækkenlymfeknuder og prostata eller prostata alene. Toxiciteten var ensartet i de to grupper af strålebehandlings-targets. Overordnet gav RP efterfulgt af strålebehandling og strålebehandling alene en sammenlignelig overlevelse. Også i dette studie viste antallet af positive lymfeknuder sig vigtig for PSA recidivfrihed; de patienter med 1-2 positive lymfeknuder havde langtids PSA recidivfrihed.

Moderne strålebehandling af prostatakræft med anvendelse af IMRT og IGRT kan reducere medbestrålingen af normalvæv i bækkenet og derved reducere akutte såvel som sene bivirkninger (31,32). I to nylige studier er det vist, at normalvæv nemmest skånes med IMRT teknik, når man ønsker at eskalere dosis til prostata samtidig med medbestråling af pelvine lymfeknuder (33,34) og Ashman et al kunne korrelere dette med lavere frekvens af gastro-intestinal bivirkninger (34). Et studie publiceret i 2009 af McCammon et al. (35) påviser få sene bivirkninger over grad 2, men med moderat hypofraktionering af prostatadosis, ligesom et nyt studie (36) har vist det samme. Anvendelsen af IMRT teknik med bestråling af pelvine lymfeknuder med simultant integreret boost til prostata er undersøgt i flere mindre studier, herunder Arcangeli et al. som fandt at forekomsten af sene grad 2 rektum bivirkninger i form af blødning var under 10 %, og ingen patienter havde bivirkninger over grad 2 (37). Dette studie har dog relativt kort opfølgningstid. Et andet nyere studie (38) med moderat hypofraktionering og anvendelse af tomoterapi har vist at denne behandling kan gennemføres med acceptable akutte bivirkninger max grad 2. I studiet af Lim et al (39) påvist at et konkombinant IMRT og IGRT baseret boost til prostata samtidig med lymfeknudebestråling var muligt med beskedne akutte bivirkninger. Senest har et nyt studie publiceret i 2010 vist acceptabel akut og sen toxicitet efter medbestråling af lymfeknuder hos patienter med højrisiko prostatakræft med moderne teknik og dosis (40)

Der er i øjeblikket i Danmark konsensus om, at patienter med højt PSA og/eller høj malignitetsgrad skal have foretaget lymfeknudestaging-operation inden tilbud om strålebehandling. Denne staging er af varierende omfang, og der pågår i øjeblikket studier nationalt, hvor man sammenligner billeddiagnostisk påvisning af lymfeknudespredning (PET scanning med cholin-sporstof) og patologisk påviste metastaser ved efterfølgende operation. I store dele af resten af verden har man forladt staging operation pga lav sensitivitet samt morbiditet ved denne undersøgelse. Man vil derfor i herværende studie tilbyde pt, der har en høj risiko for lymfeknudemetastaser strålebehandling uden staging operation, dvs. Nx. Hos patienter, der har gennemgået staging operation og fået påvist 1 eller 2 metastaser vil protokollen tilbyde strålebehandling, et kurativt tilbud som disse patienter tidligere ikke har haft i Danmark.

I dette studium har man valgt at tilbyde prostatakræftpatienter i høj risiko for at have lymfeknudemetastaser eller med påviste lymfeknudemetastaser strålebehandling af prostata med samtidig medbestråling af pelvine lymfeknuder. Behandling med 74Gy/37 fraktioner til prostata er indenfor anbefalet dosis internationalt. Behandling af lymfeknuderne med 55 Gy/37 fraktioner vil med en  $\alpha/\beta$  værdi mellem 2 og 10 ekvivalere en dosis i 2 Gy's fraktioner på 48- 53 Gy beregnet ud fra den lineære kvadratiske model (LQ-modellen), som anvendes internationalt ved beregning af ækvivalente stråledoser. Dette dosisniveau er sammenligneligt med dosisniveauerne i de randomiserede studier RTOG 9413 og GETUG-01.

I studiet vil vi undersøge hyppighed og sværhedsgrad af inducerede senfølger efter strålebehandling, samt undersøge tidsforløbet af disse bivirkninger. Der lægges med denne protokol op til, at medbestråling af lymfeknuder hos patienter i høj risiko for lymfeknudemetastaser eller med påvist maksimalt 2 lymfeknudemetastaser med deraf følgende høj recidivrisiko introduceres i Danmark under kontrollerede omstændigheder og med særligt fokus på morbiditet. Nærværende protokol vil sikre, at der prospektivt opfølges og kontrolleres, at den morbiditet, som patienten oplever holder sig indenfor acceptable rammer.

## 2.0 Endepunkter

Primære endepunkter:

1. Incidens af sen gastrointestinal toxicitet  $\geq$  grad 2 baseret på CTCAE v.4.0 og PROPEL spørgeskema. Sen defineres som  $> 90$  dage efter afsluttet strålebehandling.
2. Incidens af sen urogenital toxicitet  $\geq$  grad 2 CTCAE v. 4.0 og PROPEL spørgeskema.
3. Tid til første sen grad 2+ event
4. Incidens af akutte bivirkninger baseret på CTCAE v.4.0 og PROPEL spørgeskema. Akut defineret som  $< 90$  dage efter afsluttet strålebehandling.

Sekundære endepunkter:

1. Progressionsfri overlevelse, biokemisk recidiv defineret som PSA stigning  $\geq 2$  ng/ml over PSA nadir, lokalt recidiv, regionalt recidiv, fjerne metastaser (lymfeknudemetastaser udenfor bækken samt metastaser i øvrigt), sygdomsfri overlevelse samt samlet overlevelse.

## Protokol A

### 3.0 Inklusions og eksklusionskriterier

#### INKLUSIONSKRITERIER

1. Biopsiverificeret adenocarcinom i prostata
2. Klinisk T3
3. Et eller to af flg kriterier:
  - a. Gleason 8-10 og  $PSA \leq 70$
  - b.  $PSA \geq 30$  og  $PSA \leq 70$
4. Negativ knoglescintigrafi. Mistænkelige foci skal afkræftes med MR
5. CT eller MR abdomen og bækken samt rtg. thorax uden metastaser
6. Nx dvs ingen lymfeknudestaging operation foretaget
7. Accept af medicinsk kastrationsbehandling: neoadjuverende, konkommitant og adjuverende medicinsk kastrationsbehandling startende 3 måneder før strålebehandling.
8. Ingen alvorlig comorbiditet
9. Alder  $\leq 75$  år
10. Patienter med tidligere malign sygdom (fraset prostatakræft) kan inkluderes såfremt de har været sygdomsfrie min 5 år før inklusion. Patienter med følgende typer cancer kan inkluderes trods diagnose/behandling indenfor de seneste 5 år: melanoma in situ, og basalcellecarcinom og planocellulært carcinom i huden.

#### EKSKLUSIONSKRITERIER

1. Komorbiditet, som kan øge følsomhed for pelvin strålebehandling, Colitis ulcerosa, Crohns sygdom, iliostomi, colestomi, operation for rektumcancer.
2. Tidligere strålebehandling i pelvis
3. Svær kardiell eller pulmonal comorbiditet
4. ukontrolleret diabetes mellitus
5. Forhold, som betyder, at patienten ikke vil kunne færdiggøre strålebehandlingen, eller hvor man på forhånd skønner, at patienten ikke vil kunne deltage i de opfølgende kontroller, eller anden tilstand, som i behandlerens øjne forhindrer patienten i at opfylde kravene fra studiet, herunder alvorlige sprogveskigheder.



## Protokol B Påviste lymfeknudemetastaser

### 3.0 Inklusions og eksklusionskriterier

#### INKLUSIONSKRITERIER

1. Biopsiverificeret adenocarcinom i prostata
2. Nydiagnosticeret, dvs < 60 dage efter start af kastrationsbehandling
3. Klinisk T1-T3
4. Gleason score 2-10
5. PSA  $\leq$  70
6. Negativ knoglescintigrafi. Mistænkelige foci skal afkræftes med MR
7. CT eller MR af abdomen og bækken samt rgt. thorax uden metastaser
8. N1 dvs påvist lymfeknudemetastase ved stagingoperation
9. Maksimalt antal lymfeknudemetastaser incl. mikrometastaser er 2
10. Maksimal størrelse af lymfeknude 2 cm
11. Accept af medicinsk kastrationsbehandling: neoadjuverende, konkommitant og adjuverende medicinsk kastrationsbehandling startende 3 måneder før strålebehandling.
12. Ingen alvorlig comorbiditet
13. Alder  $\leq$  75 år
14. Patienter med tidligere malign sygdom (fraset prostatakræft) kan inkluderes såfremt de har været sygdomsfrie min 5 år før inklusion. Patienter med følgende typer cancer kan inkluderes trods diagnose/behandling indenfor de seneste 5 år: melanoma in situ, og basalcellecarcinom og planocellulært carcinom i huden.

#### EKSKLUSIONSKRITERIER

1. Komorbiditet, som kan øge følsomhed for pelvin strålebehandling, Colitis ulcerosa, Crohns sygdom, ilioستي, colestomi, operation for rektumcancer.
2. Tidligere strålebehandling i pelvis
3. Svær kardiel eller pulmonal comorbiditet
4. Ukontrolleret diabetes mellitus
5. Forhold, som betyder, at patienten ikke vil kunne færdiggøre strålebehandlingen, eller hvor man på forhånd skønner, at patienten ikke vil kunne deltage i de opfølgende kontroller, eller anden tilstand, som i behandlerens øjne forhindrer patienten i at opfylde kravene fra studiet, herunder alvorlige sprogveskigheder.

## Protokol A og B

### 4.0 Patientundersøgelser

#### 4.1 Før inklusion

1. Patienten skal være vurderet i uroonkologisk regi og henvist til strålebehandling. Ved inklusion i A må der ikke være lavet lymfeknudestaging, ved inklusion i B skal der være lymfeknudemetastaser (mikro- eller makroskopiske). Maksimalt antal lymfeknuder med metastaser må være 2
2. Anamneseoptagelse, aktuel medicin, komorbiditet samt objektiv undersøgelse inklusiv vurdering af WHO performance status (journaloptagelse).
3. Undersøgelse for dissemineret sygdom ved CT skanning eller MR skanning af abdomen og bækken samt konventionel røntgen af thorax, samt knoglescintigrafi og evt. MR scanning af knogler ved tvivl vedr. knoglescintigrafiske fund.
4. Blodprøver: B-hæmoglobin, B-trombocytter, B-leukocytter (inklusive differential tælling), P-kalium, P-natrium, P-calcium(ion), P-albumin, P-creatinin, P-carbamid, P-carbondioxid, P-LDH, P-ALAT, P-bilirubin, P-basisk fosfatase, PSA,
5. Baseline toksicitet scoring i henhold til CTCAE v4.0 og patient udfyldt spørgeskema PROPEL spørgeskema
6. Screening i henhold til inklusion og eksklusionskriterier.

#### 4.2 Efter inklusion

1. MR undersøgelser af bækkenet er ikke obligatoriske og kan udføres i henhold til institutionens normale praksis.
2. Der er mulighed for blodprøve og hudbiopsi til translational forskning, hvilket vil foregå i separat tillægsprotokol (ikke obligatorisk)
3. Der laves planlægnings-CT skanning med 3mm snittykkelse efter forudgående markøranlæggelse i prostata
4. Ved behandlingsafslutning blodprøver Blodprøver: B-hæmoglobin, B-trombocytter, B-leukocytter (inklusive differential tælling), P-kalium, P-natrium, P-calcium(ion), P-albumin, P-creatinin, P-carbamid, P-carbondioxid, P-LDH, P-ALAT, P-bilirubin, P-basisk fosfatase, PSA.

## 5.0 Radioterapi

### 5.1 Terapiplanlægning og targetvolumina

#### TERAPIPLANLÆGNING

Patienten skal scannes i rygleje. Der anvendes fiksering efter gældende retningslinier på den pågældende institution. Scanningsområdet skal inkludere hele bækkenet og gå fra overkanten af L3 til trochanter minor på femur. Der tilstræbes en snittykkelse på maksimalt 0.3 cm. Patienten skal forud for terapi-CT-scanningen have anlagt markører i prostata, enten guldmarkører eller prostataspiral (stent, Memokath®), som tillader anvendelse af daglig billedvejledt behandling (IGRT) efter den enkelte institutions vanlige retningslinier. Hvis MR scanning er udført efter inklusion kan denne anvendes, når target defineres.

Targetvolumina: Der tilstræbes ens nomenklatur.

#### Prostata "CLINICAL TARGET VOLUME" (CTV 74)

Dette CTV inkluderer prostata, som afgrænses caudalt af urethra, cranielt af blære og posterior af rectum.

#### Prostata "PLANNING TARGET VOLUME" (PTV 74)

Der tillægges en margin rundt om CTV Herved fås PTV. En margin til CTV for at få PTV er 5-7 mm i transversal planet og 7-9 mm i cranio-caudal retning.

#### Vesiculæ seminales og lymfeknuder "CLINICAL TARGET VOLUME" (CTV 55/37)

Som minimum skal den prostatanære halvdel af vesiculæ seminales medtages. Hvis det drejer sig om en patient med T3b altså indvækst i vesicula eller bilateralt, medtages den eller de afficerede vesikler til CTV 74. Target defineres som a. iliaca comunis, a.iliaca externe til acetabulum loftet, a iliaca interna tillagt en margin på 0.5 – 1.0 cm samt fossa obturatorium frem til proximale del af prostata. Desuden medtages de proximale presacrale lymfeknuder i henhold til konsensus guidelines RTOG 2009. Margin afhængig af anatomi samt visuel bedømmelse af lymfeknuder.

#### Vesiculæ seminales og lymfeknuder "PLANNING TARGET VOLUME" (PTV 55/37)

Der tillægges margin til CTV for at få PTV, 5 mm i transversal planet og 8 mm i cranio-caudal retning.

Der planlægges workshops mhp. på ensartet indtegning af targets.

### 5.2 Dosimetri og risikoorganer

#### DOSISPLANLÆGNING

Dosisplanlægningen baseres på at opfylde ICRU 83 retningslinierne. Som udgangspunkt anvendes IMRT teknik eller rotations-IMRT. Energi 6 - 18 MVR. Der anvendes ét isocenter. Ordinationsdosis er mean 74 Gy til PTV 74/37. Behandlingen gives simultant til lymfeknuder og prostata, således at prostata får simultant integreret boost. 99% af PTV 74/37 omsluttes af 95% isodoseniveau. 99 % af PTV 55/37 omfattes af mindst 52.25 GY isodoseniveau.

Pelvin lymfeknudebestråling med samtidigt boost til prostata for prostatakræftpatienter i høj-risikogruppe:

Et fase I/II studium

Version 070211

Videnskabsetisk journalnr 20100203

## INDTEGNING AF RISIKOORGANER

### Rektum

Indtegnes inklusiv rektums væg og indhold fra den rekto-sigmoide overgang eller sacroiliacalledet til anus

### Analkanal

Er indbefattet i rektumvolumen

### Tarmkavitet

Indtegnes fra overkanten af L5 og inferiort til sidste CT snit med tarm eksklusiv rektum. Anterior indtegnes til bækken henholdsvis abdomens forvæg og lateralt til bækkenvæggen.

### Caput femori

Caput femori indtegnes bilateralt til trochanter minors øverste kant.

### Vesica

Indtegnes.

Dosis-volumen constraints:

Prioritet	Volumen	Constraints	Bemærkninger
1	Rektum	$D_{1cc} < 74 \text{ Gy}$	Højst $1\text{cm}^3$ må modtage over 74 Gy
1	Rektum	$V_{70\text{Gy}} \leq 10 \%$	
1	Rektum	Circumferensen ikke omsluttet af 50 Gy isodosekurven	
2	PTV 74/37	$D_{99\%} \geq 70.3 \text{ Gy}$	
2	PTV 55/37	$D_{99\%} \geq 52.25 \text{ Gy}$	
3	Tarm kavitet	$D_{2cc} < 70 \text{ Gy}$	Højst $2\text{cm}^3$ må modtage over 70 Gy
3	Caput femori	$D_{\text{max}} < 52 \text{ Gy}$	
4	Tarm kavitet	$V_{35\text{Gy}} \leq 40 \%$	

Globalt dosis maksimum (maks 107%) for den samlede plan skal ligge inden for PTV 74/37, og der tilstræbes høj dosiskonformitet.

## 5.3 IGRT og CBCT

### DAGLIGT BILLEDVEJLEDT STRÅLEBEHANDLING

Der foretages daglig billedverifikation før strålebehandling med match på guldstifter eller spiral med evt. flyt før behandlingsstart. Der vælges billedmodalitet som institutionen anvender rutinemæssigt.

Hvis muligt foretages ugentlige conebeam CT scanninger (CBCT). Hvis man ikke benytter CBCT til den daglige billedverifikation optages denne efter aflevering af behandlingen og gemmes uden match.

## 6.0. PATIENTEVALUERING UNDER OG EFTER STRÅLEBEHANDLINGEN

### 6.1 MORBIDITETSRELATEREDE ENDEPUNKTER

Følgende skema illustrerer hvornår og hvilke undersøgelser, der skal finde sted. Det skal pointeres, at der udover de nedenfor fastsatte tidspunkter skal foregå rapportering (med undersøgelser i henhold til nedenstående skema) på ethvert tidspunkt, hvor man får kendskab til en væsentlig senfølge.

Evalueringer	Før RT	Afslut RT	3 mdr efter	6 mdr efter	12 mdr efter	24 mdr efter	36 mdr efter	60 mdr efter
Objektiv us	X	X	X	X	X	X	X	X
blodprøve	X	X	X	X	X	X	X	X
Patient udfyldt spørgeskema og CTCAE udfyldt af læge	X	X	X	X	X	X	X	X
Hudbiopsi*	X							

\* Hudbiopsi kan tages hvis pt har accepteret inklusion i translational forskningsprotokol, se nedenfor.

Indberetningen af morbiditetsdata sker til **særskilt database** og hvert center arkiverer kopi papirudgaven af registreringen som en sikkerhedskopi. Den protokolansvarlige på hvert center skal sikre, at dette sker. **Data samles således i særskilt register efter tilladelse fra Datatilsynet.** Lov om behandling af personoplysninger overholdes. Supplerende informationer om bivirkninger vil eventuelt blive indhentet via spørgeskemaer eller internettet forud for rutinemæssig kontrol. Akutte bivirkninger registreres ved lægeadministreret spørgeskema CTCAE v.4.0 ved primær samtale og

herefter ifølge skema. Sene bivirkninger registreres med samme spørgeskema i henhold til skema. Registreringen vil i nogle tilfælde kunne foregå telefonisk. Desuden registreres bivirkninger ved patientudfyldt spørgeskema PROPEL spørgeskema. Dette skema er et skema kombineret af velkendte spørgeskemaer vedr. symptomer fra blære og seksualfunktion samt et livskvalitets-skema. (Danpss, EPIC og EORTC C30). Desuden består det af spørgsmål, der omhandler tarm-gener. Disse er udviklet på tarmkirurgisk afdeling P, Århus Sygehus. Disse spørgsmål er afprøvet hos patienter, der er rektum-opererede, og for nogles vedkommende strålebehandlet, og spørgsmålene er fundet velegnet.

Rapportering vedr. dosis akkumuleret til target og normalorganer vha. dosis-volumen parametre i patienternes behandlingsplanlægning samt CBCT udført under strålebehandlingen. Der planlægges opsamling af disse data i centralt register under Work Package 9 i Danish Center for Interventional Research in Radiation Oncology. Dette register vil være et offentligt register, der er under opsyn fra Datatilsynet. Lov om behandling af personoplysninger overholdes.

En mindre del af patienterne vil blive adspurgt om deltagelse i et projekt som omhandler strukturelle og funktionelle ændringer af rectum efter strålebehandling. Disse patienter vil efter inklusion udfylde yderligere spørgeskemaer og blive undersøgt i anal-fysiologisk ambulatorium. Fundene herfra vil blive sammenlignet med data ekstraheret fra patienternes dosisplaner og CBCT undersøgelser. Der søges om tilladelse til dette projekt særskilt.

## 6.2. TUMORRELATEREDE ENDEPUNKTER

Tumorrelaterede endepunkter er sekundære endepunkter i dette studium. De omfatter progressionsfri overlevelse, biokemisk recidiv defineret som PSA stigning  $\geq 2$  ng/ml over PSA, nadir (Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)-ASTRO Phoenix definition (Nadir + 2), lokalt recidiv, regionalt recidiv, fjernmetastaser (lymfeknudemetastaser udenfor bækken samt metastaser i øvrigt), sygdomsfri overlevelse samt samlet overlevelse.

## 7.0 Translational forskning

Flere fund peger i retning af, at den enkelte patients risiko for stråleskader afhænger af individuelle biologiske forhold, herunder genetiske faktorer. Mulige prædiktive markører forventes at kunne identificeres ved undersøgelser af levende fibroblaster.

Patienter inkluderet i denne protokol vil kunne tilbydes inklusion i en separat protokol, der undersøger disse genetiske faktorer. Patienten skal give særskilt informeret samtykke til den separate protokol, før der kan tages hudbiopsi, blodprøver og til at der tages væv fra primærbiopsier.

Disse patienter vil få taget en lille overfladisk hudbiopsi på størrelse med et riskorn medialt på overarmen. Dette vil finde sted ved indgang i studiet og vil kun finde sted én gang. Mhp at identificere og følge udviklingen af potentielle serummarkører i blodet vil der også blive taget veneblodprøve ved indgang i studiet og i løbet af studiet jævnfør skema under punkt 6.1.

## 8.0 STATISTISKE OVERVEJELSER

### 8.1 KOHORTESTØRRELSE

Der er ikke en kontrol arm i dette fase I/II interventions studie. Derfor kan der ikke udregnes en "sample size". Øget antal inkluderede patienter vil altid give mindre statistisk usikkerhed omkring gennemsnittet.

I de to prospektive randomiserede studier, hvor effekten af medbestråling af bækkenlymfeknuderne på patienternes recidivrisiko (13, 14) blev undersøgt fandt man ca. 30% med grad 2 eller mere sen toxicitet på rectum i den behandlede gruppe. Disse patienter blev dog behandlet uden billedvejledt og intensitetsmoduleret strålebehandling. I et nyere studie (35) hvor man anvendte moderne behandlingsteknik, samt samtidigt boost til prostata og moderat hypofraktionering fandt man, at ca. 10 % af patienterne oplevede grad 2 eller højere rectale gener som sen bivirkning. I et nyt studie (40), hvor man ligeledes undersøgte bivirkninger ved medbestråling af lymfeknuderne fandtes ca. 15-20% af patienterne at udvikle sene bivirkninger grad 2 eller mere. Dette studie har relativ kort opfølgningstid.

Der planlægges inklusion af i alt 80 patienter i hele studiet fordelt på protokol A + B.

Ved risiko for grad 2 eller højere sene bivirkninger på 25 %, risiko for type 2 fejl på 5 % og 80 patienter inkluderet vil den gennemsnitlige risiko kunne angives med en sikkerhed på 9 %.

$$1.96 \times \sqrt{\frac{1-p}{n} \times p}, p=25\% \quad n=80$$

## 9.0 Bivirkninger

### Røntgenundersøgelser

MR skanning med kontrast kan hos ca. 2 % af patienterne give lette til moderate bivirkninger i form af hudkløe, varmfølelse, forbigående kvalme og sjældent opkastninger. Sjældent ses alvorlige overfølsomheds-reaktioner, som hos ca. 1 ud af 1 million patienter får dødelig udgang grundet kredsløbs-kollaps. Da kontraststofferne udskilles gennem nyrerne, er der en lille risiko for påvirket nyrefunktion. Dette vil ses hos mindre end 1 % af patienter. Den diagnostiske CT scanning foretages med kontrast, og der kan ses samme reaktioner som ved MR scanningen. Terapi-CT undersøgelsen foretages uden kontrast og er kortvarig.

### Anlæggelse af markører til brug for billedvejledt strålebehandling

Guldmarkører (sigtekorn) eller en prostataspiral (stent, Memokath) vil blive oplagt. Oplægning af markørerne vil også foregå hvis patienten skal strålebehandles efter gængs standard.

Guldmarkørerne oplægges gennem rectum med en nål, der gøres transrektal ultralydsundersøgelse mhp. at sikre placeringen. Der gives profylaktisk antibiotika. Markørerne vil forblive i prostata også efter strålebehandling. Der kan være smerter forbundet med oplægget. Prostataspiral anlægges gennem kateter i urinrøret. Oplægningen foregår i lokalbedøvelse og varer ca. ½ time. Der kan være nogen smerte i forbindelse med oplægningen af spiralen. Der gives profylaktisk antibiotika samt smertestillende medicin. Der kan i dagene efter indgrebet forekomme hæmaturi og hyppige og sviende vandladninger, generne svinder i løbet af et par dage.

En mere sjælden men dog alvorlig bivirkning af stenten kan være retention, som kræver behandling. Cirka en uge efter anlæggelsen gøres MR scanning for at sikre, at spiralen ligger korrekt. Spiralen fjernes ca. 3 måneder efter afsluttet strålebehandling i lokal bedøvelse. Her kan ligeledes forekomme dysuri og hæmaturi.

### Strålebehandlingen

Kun få patienter oplever svære bivirkninger til strålebehandlingen, men de fleste vil opleve gener af behandlingen i nogen grad. Det kan ikke udelukkes, at deltagelse i forsøget vil give anledning til øgede bivirkninger, på grund af bestråling af et større volumen og dermed større dosis til normalorganer. Imidlertid har tidligere studier påvist, at sådanne bivirkninger er håndterbare og hyppigst grad 1 og 2 som generelt anses for milde bivirkninger (37, 38, 40).

Akut (under RT og op til 3 måneder efter):

Hyppigste bivirkning er ændret afføring, diaré, flatulens samt forværring i blæresymptomer som smerte, svie, bydende, hyppige og natlige vandladninger. Kvalme og træthed kan også forekomme. Bivirkningerne kan typisk lindres ved kostråd, stoppende og/eller smertestillende medicin og medicin, der afhjælper vandladningsgener. Efter RT aftager bivirkningerne i løbet af nogle uger.

Sene bivirkninger (>3 måneder efter afsluttet RT):

Hyppigst forekommer ændret afføringsfrekvens og konsistens. Afføringstrangen kan være bydende, og der kan forekomme, om end sjældent, inkontinens med behov for anvendelse af ble. Mindre hyppigt er der smerte ved afføring og sjældent blødning fra rektum. Alvorlige operationskrævende bivirkninger som ileus og fisteldannelse er meget sjældne. Hyppigste symptomer fra blæren er øget frekvens og inkontinens. Mindre hyppigt er der dysuri, og behov for kateter. Der kan sjældent ses retention pga. strikturdannelse i urethra. Blærens reservoirfunktion kan blive nedsat pga. fibrose. Potensen er vist at blive påvirket på lang sigt, således at ca. 1/3 af patienterne vil opleve impotens med årene. Denne bivirkning er kendt for strålebehandling af prostata alene og forventes ikke at øges i frekvens ved lymfeknudebestråling. Sene bivirkninger er oftest kroniske.

Forsøget er forbundet med 7-8 ekstra CBCT skanninger i forhold til standard strålebehandling af prostata på nogle onkologiske afdelinger. Andre afdelinger anvender rutinemæssigt daglig CBCT. Effektiv stråledosis ved CBCT er ca. 15 mSv. I alt får patienten 120 mSv. ekstra under behandlingen, fortrinsvis i behandlingsområdet. Denne dosis forventes ikke at bidrage selvstændigt til en deterministisk skade, men for stokastisk skade og dermed udviklingen af sekundær malignitet kendes ingen nedre grænse. Hos den raske befolkning ville ovennævnte ekstra stråledosis øge risikoen for at inducere uheldelig kræft fra 25 % til 25,6 % (5 %/Sv) International Commission on Radiological Protection. International Commission on Radiological Protection, ICRP Publication 60). Patienter i denne undersøgelse modtager imidlertid en stråledosis i forbindelse med behandlingen, som er mange gange større, og patienter med prostatakræft er typisk ældre. Derfor betragtes den øgede stråledosis ikke at indvirke på patientens overlevelse eller udvikling af sekundær malignitet.

## 10.0 PUBLIKATIONER

Resultaterne fra denne protokol skal publiceres. Når protokollen er godkendt af den Videnskabsetiske Komite vil den blive tilmeldt [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) i henhold til gældende regler. Medforfatterskab tildeles studiekoordinator samt en repræsentant for de afdelinger, som har bidraget med evaluerede patienter, samt øvrige personer som har bidraget væsentligt til protokollens gennemførelse og/eller evaluering.



Studiekoordinator har ansvar for udarbejdelse af udkast til manuskript, som herefter diskuteres med medforfatterne. Anden information, som indhentes fra studiet (f.eks. gennem lokalt udførte studier af kvalitetssikring af radioterapien eller af morbiditetsregistreringen), må publiceres fra den/de institutioner, hvor arbejdet er blevet udført efter orientering af studiekoordinator.

Medforfatterskab i forbindelse med publicering af resultater vedrørende translationel forskning tildeles den/de personer, som har organiseret og foretaget laboratorieundersøgelserne, studiekoordinatorer for den separate protokol vedrørende translationel forskning, studiekoordinator for stråleprotokollen, samt en repræsentant fra de afdelinger, som har bidraget med materiale til undersøgelserne.

Medforfatterskab tildeles i hht. Vancouver reglerne, men disse regler kan fraviges, hvis det f.eks. viser sig, at en forventet aktiv person alligevel ikke er aktiv, og/eller der kommer en aktiv person til projektet på et senere tidspunkt. Dette er mhp. at tilgodese alle involverede parter. Projekter, som måtte defineres på et senere tidspunkt, og som bruger nogle resultater / data fra denne protokol, kan publiceres alene med de involverede aktive som medforfattere efter aftale med de øvrige protokolansvarlige.

Alle publikationer fra denne protokol bør udgå fra Daproca, og være ”on behalf of Daproca”. Relevant støtte, herunder fra CIRRO (The Lundbeck Foundation Center for International Research in Radiation Oncology), skal nævnes og takkes ved publicering. Dette er en Daproca initieret og styret protokol. Daproca har i den forbindelse indgået samarbejde med CIRRO mhp. tilvejebringelse af data og databearbejdning.

## 11.0 ETISKE BETRAGNINGER

Forsøget vil blive gennemført i overensstemmelse med den 5. version af Helsinki Deklarationen. Forsøget påbegyndes først, når det er godkendt af Etisk Komite for Region Midt. Oplysningerne vedrørende forsøgspersoner beskyttes efter Lov om behandling af personoplysninger og Sundhedsloven, afsnit 3 vedrørende patienters retsstilling. Håndtering, bearbejdning og arkivering af data foregår på Onkologisk afdeling, Århus Sygehus, samt i centralt register under Daproca og endvidere i Work Package 9 i Danish Center for Interventional Research in Radiation Oncology.

Ved første informationssamtale/journaloptagelse tager informationen udgangspunkt i den skriftlige patientinformation, og en skriftlig patientinformation indeholdende samtykkeerklæring og fuldmagt udleveres til patienten. Den skriftlige patientinformation, samtykkeerklæring og fuldmagt er udarbejdet i overensstemmelse med alle gældende myndighedskrav. Patienterne vil være nyhenviste til afdelingerne, og disse vil i velkomstbrevet fra de enkelte afdelinger være oplyst om mulighed for at medbringe bisidder.

Patienterne vil få både mundtlig og skriftlig information om projektet, og de oplyses om deres mulighed for at have en bisidder med ved samtalerne. Det vil mundtligt og skriftligt fremgå, at deltagelse er frivillig og at et eventuelt tilsagn om deltagelse til hver en tid og uden begrundelse vil kunne trækkes tilbage. Dette vil ikke påvirke patientens efterfølgende behandling.

Der redegøres for projektets formål, baggrund, økonomisk støtte og hvilke fordele projektets gennemførelse kan have for forsøgspersonen. De praktiske omstændigheder omkring strålebehandling, og om forudsigelige ulemper, bivirkninger og risici beskrives. Specielt gøres opmærksom på øget risiko for bivirkninger forbundet med forsøget ved øget volumen i forbindelse

med behandlingen og de billeddiagnostiske undersøgelser. Hvis patienten ønsker at deltage i forsøget, skal denne efter nødvendig og passende betænkningstid (mindst 24 timer) afgive skriftligt informeret samtykke, inden inklusion i forsøget og inden eventuelle forsøgsspecifikke procedurer. Den skriftlige patientinformation er udformet på dansk, og derfor indhentes kun informeret samtykke fra dansk talende patienter.

Original underskrevet samtykkeerklæring opbevares af investigator og en kopi lægges i journal. Hvis der under gennemførelsen af forsøget fremkommer nye oplysninger om effekt, risici, bivirkninger, komplikationer eller ulemper, vil investigator eller anden læge med indsigt i forsøget informere patienterne derom.

Risici ved behandlingen er beskrevet i detaljer i ovenstående afsnit om bivirkninger. Samlet vurderes risiko, ulempe, bivirkninger inklusiv udsættelse for ekstra ioniserende stråling at være acceptable i forhold til potentielle fordele for patienten, projektets formål og fremtidige forskning.

Patientens fordele ved at deltage i forsøget vil primært være en præcis, billedvejledt moderne strålebehandling, hvor medbestråling til bækkenlymfeknuder teoretisk set kan føre til øget sygdomskontrol og forbedret overlevelse. Patienter med lymfeknudemetastaser vil kunne tilbydes strålebehandling med kurativt potentiale, hvor sådanne patienter i dag alene tilbydes endokrin behandling, hvilket ikke anses for at have kurativt potentiale. Sekundært vil øget fokus og registrering af bivirkninger under og efter strålebehandlingen give mulighed for tidlig symptomlindrende behandling. (og også til at monitorere mængden af bivirkninger ved den mere ekstensive behandling). Forsøget vil være medvirkende til at forbedre strålebehandlingen for prostatakræft. Forsøget vil generelt bidrage til forskning i moderne og billedvejledt strålebehandling, idet data indsamlet under forsøget muliggør forskning i konform registrering og af dosis-volumen forhold ved IGRT, herunder mulighed for at forske i muligheden for at reducere sikkerhedsmargin. Dette kunne meget vel udnyttes ved strålebehandlingen af andre kræftsygdomme.

## 12.0 ØKONOMISKE FORHOLD

Denne protokol er initieret og udarbejdet fra Daproca, og protokollen bliver landsdækkende. Der gives allerede strålebehandling til patienter, som kan indgå i protokol A. Således er de økonomiske midler allerede til stede i afdelingerne til selve strålebehandlingen. Med hensyn til patienter, der kan indgå i protokol B vil der være tale om en merudgift og en ny patientkategori i de enkelte afdelinger. Da det drejer sig om et beskedent patientantal, fordelt på 6 centerafdelinger, forventes patienterne at kunne behandles. De enkelte centre skal acceptere medvirken til protokollen, under ovenstående præmisser.

Med hensyn til den opfølgende kontrol af patienterne vil udgifterne til dette blive dækket over de forskellige afdelingers budget, idet dette ses som en driftsomkostning. Der er økonomiske midler til stede til registrering i CIRRO (The Lundbeck Foundation Center for Interventional Research in Radiation Oncology).

Hovedinvestigator og de protokolansvarlige i denne protokol har ingen økonomiske interesser i denne protokol.

## 13.0 REFERENCER

1. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Aug 1;53(5):1097-105. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, von Eschenbach AC, Kuban DA, Rosen I.
2. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Jan 1;70(1):67-74. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, Lee AK, Pollack A.
3. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol.* 2006 May 1;24(13):1990-6. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, Bonfrer JM, Incrocci L, Lebesque JV.
4. Role of intensity-modulated radiotherapy in reducing toxicity in dose escalation for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Mar 1;73(3):685-91. Al-Mamgani A, Heemsbergen WD, Peeters ST, Lebesque JV.
5. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005 Sep 14;294(10):1233-9. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ Jr, Miller DW, Adams JA, Shipley WU.
6. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2007 Jun;8(6):475-87. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, Huddart RA, Jose CC, Matthews JH, Millar J, Moore AR, Morgan RC, Russell JM, Scrase CD, Stephens RJ, Syndikus I, Parmar MK; RT01 collaborators.
7. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet.* 2002 Jul 13;360(9327):103-6. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M.
8. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol.* 2003 Jun 1;21(11):2163-72. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH.
9. Lack of benefit of pelvic radiation in prostate cancer patients with a high risk of positive pelvic lymph nodes treated with high-dose radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Dec 1;63(5):1474-82. Vargas CE, Galalae R, Demanes J, Harsolia A, Meldolesi E, Nürnberg N, Schour L, Martinez A.
10. Role of prostate dose escalation in patients with greater than 15% risk of pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Mar 1;61(3):695-701. Jacob R, Hanlon AL, Horwitz EM, Movsas B, Uzzo RG, Pollack A.
11. Influence of 3D-CRT pelvic irradiation on outcome in prostate cancer treated with external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Aug 1;53(5):1139-45. Pan CC, Kim KY, Taylor JM, McLaughlin PW, Sandler HM.
12. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Nov 1;69(3):646-55. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M 3rd, Uhl V, Kirsch R, Seider M, Rotman M, Jones C, Asbell S, Valicenti R, Hahn S, Thomas CR Jr.
13. Whole-pelvis, "mini-pelvis," or prostate-only external beam radiotherapy after neoadjuvant and concurrent hormonal therapy in patients treated in the Radiation Therapy Oncology Group 9413 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*

- 2006 Nov 1;66(3):647-53. Roach M 3rd, DeSilvio M, Valicenti R, Grignon D, Asbell SO, Lawton C, Thomas CR Jr, Shipley WU.
14. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol.* 2007 Dec 1;25(34):5366-73. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Lesaunier F, Le Prise E, Wagner JP, Hay MH, Beckendorf V, Suchaud JP, Pabot du Chatelard PM, Bernier V, Voirin N, Perol D, Carrie C.
15. Evaluation of extended-field radiotherapy for prostatic neoplasm: 1976 progress report. *Cancer Treat Rep.* 1977 Mar-Apr;61(2):297-306. Bagshaw MA, Pistenma DA, Ray GR, Freiha FS, Kempson RL.
16. Elective pelvic irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988 Dec;15(6):1307-16. Asbell SO, Krall JM, Pilepich MV, Baerwald H, Sause WT, Hanks GE, Perez CA.
17. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol.* 2002 Apr;167(4):1681-6. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R.
18. The influence of serial sections, immunohistochemistry, and extension of pelvic lymph node dissection on the lymph node status in clinically localized prostate cancer. *Eur Urol.* 2003 Feb;43(2):132-6; Wawroschek F, Wagner T, Hamm M, Weckermann D, Vogt H, Märkl B, Gordijn R, Harzmann R.
19. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA.* 1997 May 14;277(18):1445-51. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, Scardino PT, Pearson JD.
20. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology.* 2001 Dec;58(6):843-8. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD.
21. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994 Jan 1;28(1):33-7. Roach M 3rd, Marquez C, Yuo HS, Narayan P, Coleman L, Nseyo UO, Navvab Z, Carroll PR
22. Sentinel lymph node dissection for prostate cancer: experience with more than 1,000 patients. *J Urol.* 2007 Mar;177(3):916-20. Weckermann D, Dorn R, Trefz M, Wagner T, Wawroschek F, Harzmann R.
23. Optimized coverage of high-risk adjuvant lymph node areas in prostate cancer using a sentinel node-based, intensity-modulated radiation therapy technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Feb 1;67(2):347-55. Ganswindt U, Paulsen F, Corvin S, Hundt I, Alber M, Frey B, Stenzl A, Bares R, Bamberg M, Belka C.
24. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur Urol.* 2009 Jun;55(6):1251-65. Briganti A, Blute ML, Eastham JH, Graefen M, Heidenreich A, Karnes JR, Montorsi F, Studer UE.
25. Ten-year outcomes for pathologic node-positive patients treated in RTOG 75-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998 Mar 1;40(4):765-8. Hanks GE, Buzydlowski J, Sause WT, Emami B, Rubin P, Parsons JA, Russell AH, Byhardt RW, Earle JD, Pilepich MV.
26. Influence of radiotherapy on node-positive prostate cancer treated with androgen ablation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Jan 1;31(1):13-9. Sands ME, Pollack A, Zagars GK.
27. Prognostic significance of lymph nodal metastases in prostate cancer. *J Urol.* 1989 Aug;142(2 Pt 1):332-6. Gervasi LA, Mata J, Easley JD, Wilbanks JH, Seale-Hawkins C, Carlton CE Jr, Scardino PT.
28. Current status of lymph node-positive prostate cancer: Incidence and predictors of outcome. *Cancer.* 2006 Aug 1;107(3):439-50. Swanson GP, Thompson IM, Basler J.
29. Addition of radiation therapy to androgen ablation improves outcome for subclinically node-positive prostate cancer. *Urology.* 2001 Aug;58(2):233-9. Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC.

30. Radiotherapy in lymph node-positive prostate cancer patients - a potential cure? Single institutional experience regarding outcome and side effects. *Front Radiat Ther Oncol*. 2008;41:68-76. Goldner G, Pötter R.
31. Intensity-modulated radiation therapy: supportive data for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2008 Jan;18(1):48-57. Cahlon O, Hunt M, Zelefsky MJ.
32. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Mar 15;70(4):1124-9. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, Amols HI.
33. The role and strategy of IMRT in radiotherapy of pelvic tumors: Dose escalation and critical organ sparing in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Mar 15;67(4):1113-23. Liu YM, Shiau CY, Lee ML, Huang PI, Hsieh CM, Chen PH, Lin YH, Wang LW, Yen SH.
34. Whole pelvic radiotherapy for prostate cancer using 3D conformal and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Nov 1;63(3):765-71. Ashman JB, Zelefsky MJ, Hunt MS, Leibel SA, Fuks Z.
35. Toxicity assessment of pelvic intensity-modulated radiotherapy with hypofractionated simultaneous integrated boost to prostate for intermediate- and high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Oct 1;75(2):413-20. McCammon R, Rusthoven KE, Kavanagh B, Newell S, Newman F, Raben D.
36. Acute toxicity in high-risk prostate cancer patients treated with androgen suppression and hypofractionated intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Jan 1;76(1):57-64. Pervez N, Small C, MacKenzie M, Yee D, Parliament M, Ghosh S, Mihai A, Amanie J, Murtha A, Field C, Murray D, Fallone G, Pearcey R.
37. Analysis of toxicity in patients with high risk prostate cancer treated with intensity-modulated pelvic radiation therapy and simultaneous integrated dose escalation to prostate area. *Radiother Oncol*. 2007 Aug;84(2):148-55. Arcangeli S, Saracino B, Petrongari MG, Gomellini S, Marzi S, Landoni V, Gallucci M, Sperduti I, Arcangeli G.
38. Phase I-II study of hypofractionated simultaneous integrated boost with tomotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jun 1;74(2):392-8. Di Muzio N, Fiorino C, Cozzarini C, Alongi F, Broggi S, Mangili P, Guazzoni G, Valdagni R, Calandrino R, Fazio F.
39. Hypofractionated accelerated radiotherapy using concomitant intensity-modulated radiotherapy boost technique for localized high-risk prostate cancer: acute toxicity results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Sep 1;72(1):85-92. Lim TS, Cheung PC, Loblaw DA, Morton G, Sixel KE, Pang G, Basran P, Zhang L, Tirona R, Szumacher E, Danjoux C, Choo R, Thomas G.
40. Intensity-modulated radiotherapy allows escalation of the radiation dose to the pelvic lymph nodes in patients with locally advanced prostate cancer: preliminary results of a phase I dose escalation study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010 Apr;22(3):236-44. Guerrero Urbano T, Khoo V, Staffurth J, Norman A, Buffa F, Jackson A, Adams E, Hansen V, Clark C, Miles E, McNair H, Nutting C, Parker C, Eeles R, Huddart R, Horwich A, Dearnaley DP.

## **Appendiks I**

**Forsøgspersonens initialer:**

**Information om deltagelse i et videnskabeligt forsøg**

**Til patienter, der har kræft i prostata og skal have strålebehandling**

**Bestråling af prostata og lymfeknuder  
hos patienter med høj risiko for tilbagefald**

**Onkologisk Afdeling**

## Vil du deltage i et videnskabeligt forsøg?

Vi vil spørge, om du vil deltage i et videnskabeligt forsøg.

Forsøget foregår i et samarbejde mellem læger på de onkologiske afdelinger i Danmark.

I alt skal 80 patienter deltage i forsøget.

Først når du er blevet informeret af en læge, og du har læst og forstået denne information, kan du afgøre om du vil deltage i forsøget. Vi vil understrege, at det er helt frivilligt, om du vil deltage.

## Baggrund og formål med forsøget

Helbredelse efter strålebehandling er størst hos patienter, hvor strålebehandlingen har fjernet alt kræft fra det behandlede område. Hos patienter med prostatakræft og høj risiko for spredning af kræften til lymfeknuderne i bækkenet har man rutinemæssigt anvendt lymfeknudeoperation forud for strålebehandling. Hvis der ikke konstateres spredning til disse, strålebehandler man prostata alene. Imidlertid ved man fra undersøgelser, at operationen ikke altid er sikker og en del af patienterne vil få tilbagefald enten lokalt i bækkenet eller som spredt sygdom.

Man har derfor undersøgt om strålebehandling af lymfeknuderne samtidigt med prostatabestrålingen vil kunne gavne patienterne. Disse undersøgelser har ikke givet et sikkert svar og man undersøger derfor stadig, hvordan en sådan behandling virker.

Samtidig ved vi, at bestråling af et større område vil give flere bivirkninger. Nye undersøgelser med moderne strålebehandlingsteknik har dog vist, at strålebehandling med medbestråling af lymfeknuder kan gennemføres med acceptable bivirkninger. Vi ønsker i et forsøg at medbestråle lymfeknuder i bækkenet samtidig med bestråling af prostata hos højrisiko patienter.

Forsøgets formål er at vurdere, om der er fordele ved at udvide det strålebehandlede område og undlade en operation forhold til risikoen for ekstra bivirkninger.

Dette gøres ved at:

- Undersøge bivirkninger ved behandlingen.
- Undersøge effekten af strålebehandling til bækkenets lymfeknuder samtidig med strålebehandling af prostata.

## Betydningen af din deltagelse for dig selv og andre.

Selv om der er risiko for flere bivirkninger, vil du personligt kunne få fordel i at deltage i forsøget, da vi forventer at medbestråling af lymfeknuder i bækkenet vil forbedre effekten af strålebehandlingen.

Desuden vil du ved at deltage i forsøget bidrage til, at vi kan få ny viden, der vil komme fremtidige patienter til gode.

## Hvis du ikke ønsker at deltage i forsøget

Hvis du vælger ikke at deltage i forsøget, vil du få tilbudt den almindeligt anvendte strålebehandling. Denne varer i alt i 39 dage (8 uger), hvor du får strålebehandling til prostata på alle hverdage fra mandag – fredag.

## Plan for din deltagelse i projektet

### Inden strålebehandlingen

Du behandles i 3 måneder før start af strålebehandling samt under og efter i ialt 3 år med medicinsk kastrationsbehandling. Den behandling vil du også blive tilbudt, hvis du modtager den almindeligt anvendte strålebehandling.

Før strålebehandlingen skal du have taget blodprøver, knoglescanning hvis ikke den er foretaget, samt røntgen af brystkassen samt CT scanning eller MR scanning af mave og bækkenet med kontrast sprøjtet ind i en blodåre.

Prostata skal markeres med guldmarkører eller en prostataspiral (stent), der oplægges i prostata. Dette foregår på urologisk eller onkologisk afdeling og skal også foregå, hvis du foretrækker den almindeligt anvendte strålebehandling.

Du skal også have foretaget en CT skanning i forbindelse med planlægningen af strålebehandlingen, dette skal ligeledes foregå hvis du foretrækker den almindeligt anvendte strålebehandling

### **Under strålebehandlingen**

Strålebehandlingen varer i alt i godt 7 uger. Her strålebehandles prostata og lymfeknuderne samlet i 37 dage.

Vi tager dagligt skanningslignende røntgenbilleder, mens du ligger under behandlingsapparatet. Dette skal sikre, at vi rammer prostata hver dag.

Du skal også have taget blodprøver ved afslutningen af strålebehandling.

Din behandling vil ophøre, hvis du får uacceptable bivirkninger eller hvis du selv ønsker at stoppe behandlingen.

I tilfælde af alvorlig sikkerhedsrisiko eller krav fra myndighederne kan forsøget stoppes før forventet afslutning. Du vil i så fald straks blive informeret derom, og vi vil drøfte muligheder for den fremtidige behandling med dig.

### **Efter strålebehandlingen**

Efter strålebehandlingen vil du blive kontrolleret med blodprøver efter 3, 6, 12, 24 måneder og igen efter 3 og 5 år.

Vi vil også fortsat gerne følge de eventuelle bivirkninger, du får. Til de samme tidspunkter vil vi bede dig udfylde et spørgeskema og samtidig spørge dig vedrørende bivirkninger.

### **Risiko og bivirkninger ved deltagelse**

Vi forventer ikke at se alle de nævnte bivirkninger hos dig men kan dog heller ikke på forhånd udelukke andre bivirkninger end de, der er nævnt her.

### **Mulige bivirkninger ved anlæggelse af guldmarkører eller prostataspiral**

**Ved guldmarkører:** Disse vil blive lagt op i prostata ved hjælp af en nål, som indføres gennem endetarmen. Dette kan være ubehageligt. Ved ultralydsscanning sikrer man sig, at markørerne kommer til at ligge rigtigt. Efter oplægning vil du få udleveret antibiotika for at undgå infektion. Markørerne bliver liggende i prostata efter strålebehandlingen og har ikke nogen skadevirkning.

**Ved prostataspiral:** Spiralen oplægges gennem urinrøret ved hjælp af et kateter. Oplægningen foregår i lokalbedøvelse og varer ca. ½ time. Man kan komme til at fornemme nogen smerte i forbindelse med oplægningen af spiralen. Inden oplægningen vil du få udleveret forebyggende



antibiotika samt smertestillende tabletter. Efter anlæggelsen sikres, at du kan lade vandet. Du vil i dagene efter indgrebet have lidt blod i din urin, der kan forekomme hyppige og sviende vandladninger, men som regel forsvinder generne i løbet af et par dage.

En mere sjælden men dog alvorlig bivirkning af stenten kan være, at man ikke kan komme af med vandet. Hvis du oplever, at du har meget svært ved at lade vandet eller overhovedet ikke kan komme af med det, skal du umiddelbart kontakte Urologisk afdeling. Cirka en uge efter anlæggelsen vil du få foretaget en MR scanning for at sikre, at spiralen ligger korrekt

Ca. 3 måneder efter afsluttet strålebehandling vil du blive indkaldt i urologisk afdeling til fjernelse af metalspiralen. Dette foregår ligeledes i lokal bedøvelse. Du kan efter fjernelsen have svie ved vandladning og lidt blod i urinen, men det forsvinder normalt i løbet af nogle dage. Ved problemer kan du kontakte urologisk afdeling.

Urologisk afdeling har tlf.: .....i dagtid. Udenfor dagtid kontaktes urologisk bagvagt via sygehusets omstilling på telefon .....

#### **Mulige bivirkninger ved MR og CT skanning:**

Ved MR og CT skanning bruges kontrastoffer, der kan give anledning til varme og kløe fornemmelse. MR og CT skanninger med kontrastoffer giver sjældent alvorlige bivirkninger. Ved MR skanning skal alle løse metalgenstande fjernes inden undersøgelsen.

#### **Mulige bivirkninger ved ekstra skanninger og røntgenundersøgelser:**

I forbindelse med den ekstra skanning og røntgenundersøgelse får du ekstra stråling. Dette er kun en lille procentdel af den samlede stråling ved behandlingen og har ikke betydning for udvikling af bivirkninger eller for din overlevelse.

#### **Mulige bivirkninger til strålebehandlingen:**

I forbindelse med øget stråledosis til prostata og lymfeknuder, kan vi ikke udelukke at du kan få lidt kraftigere bivirkninger, end ved den almindeligt anvendte strålebehandling.

Ved strålebehandling kan man forvente bivirkninger, der skyldes at organer som blæren, endetarm og tyndtarm får en del af den stråling, der skal ramme prostata og lymfeknuderne. Disse bivirkninger kommer ikke umiddelbart efter de første strålebehandlinger, men senere undervejs i strålebehandlingen.

Vi ved, at nogle patienter vil få diarré og nogle vil få slim eller lidt blod i afføringen. Der kan komme smerter ned i endetarmen i forbindelse med afføringen og nogle oplever påtrængende afføringstrang.

Du kan også få symptomer fra blæren som fx hyppigere vandladning, hyppig natlig vandladning og eventuel svie ved vandladningen. Nogle oplever vanskelighed med at tømme blæren og sjældent kan der blive behov for kateterbehandling.

Gener fra endetarm og blære vil oftest svinde nogle uger til et par måneder efter behandlingens afslutning.

Får du diarré, vil vi give dig medicin til at stoppe maven. Får du smerter, vil vi også sørge for, at du får smertestillende medicin.

Der er en vis risiko for bivirkninger, som først optræder måneder til år efter afslutningen på strålebehandlingen. Ca. 30 % af patienter, som får denne form for strålebehandling, oplever

forandringer i afføringsmønstreret efter strålebehandlingen. Der er risiko for hyppigere og løsere afføringer. Der er også risiko for pludselig afføringstrang og problemer med at holde på afføringen og enkelte oplever blødning fra tarmen.

Der er risiko for, at du får hyppigere vandladning og smerter ved vandladningen, sjældent vil der være problemer med at tømme blæren med behov for kateter. En del af patienterne vil blive impotente i årene efter strålebehandling.

De langsigtede gener vil ofte være vedvarende. Der findes mulighed for behandling af generne fra endetarmen, og det er derfor vigtigt, at du nævner disse gener overfor den læge, som kontrollerer dig.

### **Forventninger til forsøgspersonen**

Det er vigtigt for forsøget at du meddeler din kontaktlæge om bivirkninger, anden behandling eller indlæggelse hospital.

### **Økonomi**

De deltagende afdelinger og læger har ingen økonomisk interesse i forsøget.

Udgifter til transport i forbindelse med lægesamtaler, øvrige undersøgelser og behandling refunderes i henhold til afdelingens gældende retningslinier.

### **Hvem får at vide at jeg deltager i forsøget**

Det er tilladt repræsentanter fra Videnskabsetisk Komite at få adgang til oplysninger i din journal. Alle personer involveret i forsøget har tavshedspligt og vil behandle dine personlige data strengt fortroligt. Der vil på intet tidspunkt blive udleveret oplysninger, som kan henføres til dig personligt. Hvis du vælger at trække dit informerede samtykke tilbage vil ingen nye data blive indsamlet og registreret. Imidlertid tillader lovgivningen, at data indsamlet inden du trækker dit samtykke tilbage stadig indgår i forsøgets datamateriale.

Oplysningerne vil blive registreret og opbevaret i 15 år efter forsøgets afslutning, og de vil blive anvendt i en videnskabelig opgørelse.

### **Det er frivilligt at deltage i forsøget**

Meningen med denne skriftlige information er, at du i ro og mag skal kunne overveje situationen og drøfte den med dine nærmeste. Du har ret til betænkningstid, ligesom vi vil anbefale, at du har en pårørende med til samtalen.

Inden du beslutter, om du vil deltage i forsøget, vil vi bede dig om at læse folderen [”Forsøgspersonens rettigheder i et biomedicinsk forskningsprojekt”](#). [Folderen er udgivet af Videnskabsetisk Komité og er skrevet ind på de sidste sider i denne information.](#)

Det er din egen frivillige beslutning, om du vil deltage i forsøget. Hvis du beslutter dig for at deltage, kræver dansk lov, at du bekræfter dette ved at skrive under nedenfor.

Føler du, at der bliver lagt pres på dig, råder vi dig til at udskyde afgørelsen. Vælger du at deltage, kan du i øvrigt når som helst og uden begrundelse tilbagekalde dit samtykke og din fuldmagt.

Uanset om du siger ja, nej eller fortryder senere, vil vi give dig den bedst mulige behandling for din sygdom.

Forsøget er godkendt af Videnskabsetisk Komité (sagsnr....). Videnskabsetisk Komités hovedopgave er at beskytte forsøgspersoner, der deltager i biomedicinske forsøg og at sikre, at man som forsøgsperson frit kan vælge, om man vil deltage.

Med venlig hilsen

Overlæge Lise Bentzen  
Onkologisk afdeling  
Århus Sygehus  
Nørrebrogade 44  
8000 Århus C

Hvis du har spørgsmål til projektet, er du velkommen til at kontakte den forsøgsansvarlige læge ..... eller den læge, der har informeret dig om projektet:

\_\_\_\_\_  
Navn, informerende læge

\_\_\_\_\_  
Telefon.

## Erklæring fra forsøgspersonen:

### Samtykke:

Jeg indvilger i at deltage i forsøget.

Jeg har fået skriftlig og mundtlig information om forskningsprojektet i et sprog, som jeg forstår. Jeg ved nok om formål, metoder, fordele og ulemper til at sige ja til at deltage.

Jeg ved, at det er frivilligt at deltage, og at jeg altid kan trække mit samtykke tilbage og udtræde af projektet uden at miste mine nuværende eller fremtidige rettigheder til behandling.

Jeg har fået en kopi af dette samtykke og af den skriftlige information til eget brug.

Jeg giver tilladelse til, at data, der er indsamlet i forbindelse med forsøget, kan anvendes til de beskrevne formål.

Patientnavn:	_____
	BLOKBOGSTAVER
Patientunderskrift:	_____
Dato:	_____

## Erklæring fra forsøgspersonen:

### *Fuldmagt*

Jeg giver fuldmagt til, at min journal kan blive set af lægefaglige personer med tilknytning til forsøget, Videnskabsetisk Komité og Datatilsynet i indtil 15 år efter forsøgets afslutning (jf. Sundhedsloven, lov nr. 546 af 24. juni 2005). Hensigten med dette er at kunne kontrollere, at forsøget afvikles efter gældende lovgivning.

Denne fuldmagt kan til enhver tid tilbagekaldes. Alle oplysninger bliver behandlet fortroligt.

Patientnavn:	_____
	BLOKBOGSTAVER
Patientunderskrift:	_____
Dato:	_____

**Erklæring fra den læge, der indhenter informeret samtykke:**

Jeg erklærer, at forsøgspersonen har modtaget mundtlig og skriftlig information om forsøget og har haft mulighed for at stille spørgsmål til mig.

Efter min overbevisning er der givet tilstrækkelig information til, at der kan træffes beslutning om at deltage i forsøget.

Lægenavn:	_____
	BLOKBOGSTAVER
Lægeunderskrift:	_____
Dato:	_____

## Erklæring fra den forsøgsansvarlige læge:

Jeg erklærer, at forsøgspersonen har modtaget mundtlig og skriftlig information om forsøget og har haft mulighed for at stille spørgsmål til mig.

Efter min overbevisning er der givet tilstrækkelig information til, at der kan træffes beslutning om at deltage i forsøget.

Lægenavn:

(forsøgsansvarlige)

\_\_\_\_\_

BLOKBOGSTAVER

Lægeunderskrift:

Dato:

## Forsøgspersonens rettigheder i et biomedicinsk forskningsprojekt

Som deltager i et biomedicinsk forskningsprojekt skal du vide at:

- din deltagelse i forskningsprojektet er helt frivillig og kan kun ske efter, at du har fået både skriftlig og mundtlig information om forskningsprojektet og underskrevet samtykkeerklæringen.
- du til enhver tid mundtligt, skriftligt eller ved anden klar tilkendegivelse kan trække dit samtykke til deltagelse tilbage og udtræde af forskningsprojektet. Såfremt du trækker dit samtykke tilbage, påvirker dette ikke din ret til nuværende eller fremtidig behandling eller andre rettigheder, som du måtte have.
- du har ret til at tage et familiemedlem, en ven eller en bekendt med til informationssamtalen.
- du har ret til betænkningstid, før du underskriver samtykkeerklæringen.
- oplysninger om dine helbredsforhold, øvrige rent private forhold og andre fortrolige oplysninger om dig, som fremkommer i forbindelse med forskningsprojektet, er omfattet af tavshedspligt.
- opbevaring af oplysninger om dig, herunder oplysninger om dine blodprøver og væv, sker efter reglerne i lov om behandling af personoplysninger og sundhedsloven.
- der er mulighed for at få aktindsigt i forsøgsprotokoller efter offentlighedslovens bestemmelser. Det vil sige, at du kan få adgang til at se alle papirer vedrørende din deltagelse i forsøget bortset fra de dele, som indeholder forretningshemmeligheder eller fortrolige oplysninger om andre.
- der er mulighed for at klage og få erstatning efter reglerne i lov om klage- og erstatningsadgang inden for sundhedsvæsenet.

*Ovenstående tillæg er udgivet af Den Centrale Videnskabsetiske Komité.*

*Spørgsmål til et projekt skal rettes til den regionale komité, som har godkendt projektet.*



## **Appendiks II**

**Forsøgspersonens initialer:**

**Information om deltagelse i et videnskabeligt forsøg**

**Til patienter, der har kræft i prostata og skal have strålebehandling**

**Bestråling af prostata og lymfeknuder  
hos patienter med påviste lymfeknudemetastaser**

**Onkologisk Afdeling**

## Vil du deltage i et videnskabeligt forsøg?

Vi vil spørge, om du vil deltage i et videnskabeligt forsøg.

Forsøget foregår i et samarbejde mellem læger på de onkologiske afdelinger i Danmark.

I alt skal 80 patienter deltage i forsøget.

Først når du er blevet informeret af en læge, og du har læst og forstået denne information, kan du afgøre om du vil deltage i forsøget. Vi vil understrege, at det er helt frivilligt, om du vil deltage.

## Baggrund og formål med forsøget

Helbredelse efter strålebehandling er størst hos patienter, hvor strålebehandlingen har fjernet alt kræft fra det behandlede område. Hos patienter med prostatakræft og høj risiko for spredning af kræften til lymfeknuderne i bækkenet har man rutinemæssigt anvendt lymfeknudeoperation forud for strålebehandling. Hvis der konstateres spredning til disse, har man rutinemæssigt ikke tilbudt strålebehandling i Danmark, men tilbudt patienten levetidsforlængende hormonbehandling.

Imidlertid tyder nyere undersøgelser på, at patienter med spredning til 1 eller 2 lymfeknuder fundet ved lymfeknudeoperation, kan have gavn af kombineret hormon- og strålebehandling, hvor man medbestråler de tilbageværende lymfeknuder i bækkenet sammen med prostata. Med en sådan behandling tyder det på, at man kan undgå at en del af patienterne får tilbagefald af sygdommen.

Samtidig ved vi, at bestråling af prostata og lymfeknuder vil give flere bivirkninger end bestråling af prostata alene. Andre undersøgelser med moderne strålebehandlingsteknik har dog vist, at strålebehandling med medbestråling af lymfeknuder kan gennemføres med acceptable bivirkninger. Vi ønsker i et forsøg at medbestråle lymfeknuder i bækkenet samtidig med bestråling af prostata hos patienter med spredning til 1 eller 2 lymfeknuder.

Forsøgets formål er at vurdere, om der er fordele ved at tilbyde en mulig helbredende behandling i forhold til risikoen for ekstra bivirkninger.

Dette gøres ved at:

- Undersøge bivirkninger ved behandlingen.
- Undersøge effekten af strålebehandling til bækkenets lymfeknuder samtidig med strålebehandling af prostata.

## Betydningen af din deltagelse for dig selv og andre.

Selv om der er risiko for bivirkninger, vil du personligt kunne få fordel i at deltage i forsøget, da vi forventer at medbestråling af lymfeknuder i bækkenet vil forbedre effekten af strålebehandlingen. Desuden vil du ved at deltage i forsøget bidrage til, at vi kan få ny viden, der vil komme fremtidige patienter til gode.

## Hvis du ikke ønsker at deltage i forsøget

Hvis du vælger ikke at deltage i forsøget, vil du få tilbudt den almindeligt anvendte behandling med hormonbehandling alene

## Plan for din deltagelse i projektet

### Inden strålebehandlingen

Du behandles i 3 måneder før start af strålebehandling samt under og efter i ialt 3 år med medicinsk kastrationsbehandling.

Før strålebehandlingen skal du have taget blodprøver, knoglescanning hvis ikke den er foretaget, samt røntgen af brystkassen samt CT scanning eller MR scanning af mave og bækkenet med kontrast sprøjtet ind i en blodåre.

Prostata skal markeres med guldmarkører eller prostataspiral (stent), der oplægges i prostata. Dette foregår på urologisk eller onkologisk afdeling.

Du skal også have foretaget en CT skanning i forbindelse med planlægningen af strålebehandlingen.

### **Under strålebehandlingen**

Strålebehandlingen varer i alt i godt 7 uger. Her strålebehandles prostata og lymfeknuderne samlet i 37 dage.

Vi tager dagligt skanningslignende røntgenbilleder, mens du ligger under behandlingsapparatet. Dette skal sikre, at vi rammer prostata hver dag.

Du skal også have taget blodprøver ved afslutningen af strålebehandling.

Din behandling vil ophøre, hvis du får uacceptable bivirkninger eller hvis du selv ønsker at stoppe behandlingen.

I tilfælde af alvorlig sikkerhedsrisiko eller krav fra myndighederne kan forsøget stoppes før forventet afslutning. Du vil i så fald straks blive informeret derom, og vi vil drøfte muligheder for den fremtidige behandling med dig.

### **Efter strålebehandlingen**

Efter strålebehandlingen vil du blive kontrolleret med blodprøver efter 3, 6, 12, 24 måneder og igen efter 3 og 5 år.

Vi vil også fortsat gerne følge de eventuelle bivirkninger, du får. Til de samme tidspunkter vil vi bede dig udfylde et spørgeskema og samtidig spørge dig vedrørende bivirkninger.

### **Risiko og bivirkninger ved deltagelse**

Vi forventer ikke at se alle de nævnte bivirkninger hos dig men kan dog heller ikke på forhånd udelukke andre bivirkninger end de, der er nævnt her.

### **Mulige bivirkninger ved anlæggelse af guldmarkører eller prostataspiral**

**Ved guldmarkører:** Disse vil blive lagt op i prostata ved hjælp af en nål, som indføres gennem endetarmen. Dette kan være ubehageligt. Ved ultralydsscanning sikrer man sig, at markørerne kommer til at ligge rigtigt. Efter oplægning vil du få udleveret antibiotika for at undgå infektion. Markørerne bliver liggende i prostata efter strålebehandlingen og har ikke nogen skadevirkning.

**Ved prostataspiral:** Spiralen oplægges gennem urinrøret ved hjælp af et kateter. Oplægningen foregår i lokalbedøvelse og varer ca. ½ time. Man kan komme til at fornemme nogen smerte i forbindelse med oplægningen af spiralen. Inden oplægningen vil du få udleveret forebyggende antibiotika samt smertestillende tabletter. Efter anlæggelsen sikres, at du kan lade vandet. Du vil i dagene efter indgrebet have lidt blod i din urin, der kan forekomme hyppige og sviende vandladninger, men som regel forsvinder generne i løbet af et par dage.

En mere sjælden men dog alvorlig bivirkning af stenten kan være, at man ikke kan komme af med vandet. Hvis du oplever, at du har meget svært ved at lade vandet eller overhovedet ikke kan komme af med det, skal du umiddelbart kontakte Urologisk afdeling. Cirka en uge efter anlæggelsen vil du få foretaget en MR scanning for at sikre, at spiralen ligger korrekt

Ca. 3 måneder efter afsluttet strålebehandling vil du blive indkaldt i urologisk afdeling til fjernelse af metalspiralen. Dette foregår ligeledes i lokal bedøvelse. Du kan efter fjernelsen have svie ved vandladning og lidt blod i urinen, men det forsvinder normalt i løbet af nogle dage. Ved problemer kan du kontakte urologisk afdeling.

Urologisk afdeling har tlf.:.....i dagtid. Udenfor dagtid kontaktes urologisk bagvagt via sygehusets omstilling på telefon .....

### **Mulige bivirkninger ved MR og CT skanning:**

Ved MR og CT skanning bruges kontrastoffer, der kan give anledning til varme og kløe fornemmelse. MR og CT skanninger med kontrastoffer giver sjældent alvorlige bivirkninger. Ved MR skanning skal alle løse metalgenstande fjernes inden undersøgelsen.

### **Mulige bivirkninger ved ekstra skanninger og røntgenundersøgelser:**

I forbindelse med den ekstra skanning og røntgenundersøgelse får du ekstra stråling. Dette er kun en lille procentdel af den samlede stråling ved behandlingen og har ikke betydning for udvikling af bivirkninger eller for din overlevelse.

### **Mulige bivirkninger til strålebehandlingen:**

I forbindelse med strålebehandling til både prostata og lymfeknuder, kan vi ikke udelukke at du kan få lidt kraftigere bivirkninger, end patienter der kan gives den almindeligt anvendte strålebehandling.

Ved strålebehandling kan man forvente bivirkninger, der skyldes at organer som blæren, endetarm og tyndtarm får en del af den stråling, der skal ramme prostata og lymfeknuderne. Disse bivirkninger kommer ikke umiddelbart efter de første strålebehandlinger, men senere undervejs i strålebehandlingen.

Vi ved, at nogle patienter vil få diarré og nogle vil få slim eller lidt blod i afføringen. Der kan komme smerter ned i endetarmen i forbindelse med afføringen og nogle oplever påtrængende afføringstrang.

Du kan også få symptomer fra blæren som fx hyppigere vandladning, hyppig natlig vandladning og eventuel svie ved vandladningen. Nogle oplever vanskelighed med at tømme blæren og sjældent kan der blive behov for kateterbehandling.

Gener fra endetarm og blære vil oftest svinde nogle uger til et par måneder efter behandlingens afslutning.

Får du diarré, vil vi give dig medicin til at stoppe maven. Får du smerter, vil vi også sørge for, at du får smertestillende medicin.

Der er en vis risiko for bivirkninger, som først optræder måneder til år efter afslutningen på strålebehandlingen. Ca. 30 % af patienter, som får denne form for strålebehandling, oplever forandringer i afføringsmønstret efter strålebehandlingen. Der er risiko for hyppigere og løsere

afføringer. Der er også risiko for pludselig afføringstrang og problemer med at holde på afføringen og enkelte oplever blødning fra tarmen.

Der er risiko for, at du får hyppigere vandladning og smerter ved vandladningen, sjældent vil der være problemer med at tømme blæren med behov for kateter. En del af patienterne vil blive impotente i årene efter strålebehandling.

De langsigtede gener vil ofte være vedvarende. Der findes mulighed for behandling af generne fra endetarmen, og det er derfor vigtigt, at du nævner disse gener overfor den læge, som kontrollerer dig.

### **Forventninger til forsøgspersonen**

Det er vigtigt for forsøget at du meddeler din kontaktlæge om bivirkninger, anden behandling eller indlæggelse hospital.

### **Økonomi**

De deltagende afdelinger og læger har ingen økonomisk interesse i forsøget.

Udgifter til transport i forbindelse med lægesamtaler, øvrige undersøgelser og behandling refunderes i henhold til afdelingens gældende retningslinier.

### **Hvem får at vide at jeg deltager i forsøget**

Det er tilladt repræsentanter fra Videnskabsetisk Komite at få adgang til oplysninger i din journal.

Alle personer involveret i forsøget har tavshedspligt og vil behandle dine personlige data strengt fortroligt. Der vil på intet tidspunkt blive udleveret oplysninger, som kan henføres til dig personligt. Hvis du vælger at trække dit informerede samtykke tilbage vil ingen nye data blive indsamlet og registreret. Imidlertid tillader lovgivningen, at data indsamlet inden du trækker dit samtykke tilbage stadig indgår i forsøgets datamateriale.

Oplysningerne vil blive registreret og opbevaret i 15 år efter forsøgets afslutning, og de vil blive anvendt i en videnskabelig opgørelse.

### **Det er frivilligt at deltage i forsøget**

Meningen med denne skriftlige information er, at du i ro og mag skal kunne overveje situationen og drøfte den med dine nærmeste. Du har ret til betænkningstid, ligesom vi vil anbefale, at du har en pårørende med til samtalen.

Inden du beslutter, om du vil deltage i forsøget, vil vi bede dig om at læse folderen

["Forsøgspersonens rettigheder i et biomedicinsk forskningsprojekt". Folderen er udgivet af Videnskabsetisk Komité og er skrevet ind på de sidste sider i denne information.](#)

Det er din egen frivillige beslutning, om du vil deltage i forsøget. Hvis du beslutter dig for at deltage, kræver dansk lov, at du bekræfter dette ved at skrive under nedenfor.

Føler du, at der bliver lagt pres på dig, råder vi dig til at udskyde afgørelsen. Vælger du at deltage, kan du i øvrigt når som helst og uden begrundelse tilbagekalde dit samtykke og din fuldmagt.

Uanset om du siger ja, nej eller fortryder senere, vil vi give dig den bedst mulige behandling for din sygdom.

Forsøget er godkendt af Videnskabsetisk Komité (sagsnr....). Videnskabsetisk Komité's hovedopgave er at beskytte forsøgspersoner, der deltager i biomedicinske forsøg og at sikre, at man som forsøgsperson frit kan vælge, om man vil deltage.

Med venlig hilsen

Overlæge Lise Bentzen  
Onkologisk afdeling  
Århus Sygehus  
Nørrebrogade 44  
8000 Århus C

Hvis du har spørgsmål til projektet, er du velkommen til at kontakte  
Den forsøgsansvarlige læge..... eller den læge, der har informeret dig om projektet:

\_\_\_\_\_  
Navn, informerende læge

\_\_\_\_\_  
Telefon.

## Erklæring fra forsøgspersonen:

### Samtykke:

Jeg indvilger i at deltage i forsøget.

Jeg har fået skriftlig og mundtlig information om forskningsprojektet i et sprog, som jeg forstår. Jeg ved nok om formål, metoder, fordele og ulemper til at sige ja til at deltage.

Jeg ved, at det er frivilligt at deltage, og at jeg altid kan trække mit samtykke tilbage og udtræde af projektet uden at miste mine nuværende eller fremtidige rettigheder til behandling.

Jeg har fået en kopi af dette samtykke og af den skriftlige information til eget brug.

Jeg giver tilladelse til, at data, der er indsamlet i forbindelse med forsøget, kan anvendes til de beskrevne formål.

Patientnavn:	_____
	BLOKBOGSTAVER
Patientunderskrift:	_____
Dato:	_____

## Erklæring fra forsøgspersonen:

### *Fuldmagt*

Jeg giver fuldmagt til, at min journal kan blive set af lægefaglige personer med tilknytning til forsøget, Videnskabsetisk Komité og Datatilsynet i indtil 15 år efter forsøgets afslutning (jf. Sundhedsloven, lov nr. 546 af 24. juni 2005). Hensigten med dette er at kunne kontrollere, at forsøget afvikles efter gældende lovgivning.

Denne fuldmagt kan til enhver tid tilbagekaldes. Alle oplysninger bliver behandlet fortroligt.

Patientnavn:	_____
	BLOKBOGSTAVER
Patientunderskrift:	_____
Dato:	_____



**Erklæring fra den læge, der indhenter informeret samtykke:**

Jeg erklærer, at forsøgspersonen har modtaget mundtlig og skriftlig information om forsøget og har haft mulighed for at stille spørgsmål til mig.

Efter min overbevisning er der givet tilstrækkelig information til, at der kan træffes beslutning om at deltage i forsøget.

Lægenavn:	_____
	BLOKBOGSTAVER
Lægeunderskrift:	_____
Dato:	_____

## Erklæring fra den forsøgsansvarlige læge:

Jeg erklærer, at forsøgspersonen har modtaget mundtlig og skriftlig information om forsøget og har haft mulighed for at stille spørgsmål til mig.

Efter min overbevisning er der givet tilstrækkelig information til, at der kan træffes beslutning om at deltage i forsøget.

Lægenavn:

(forsøgsansvarlige)

\_\_\_\_\_

BLOKBOGSTAVER

Lægeunderskrift:

Dato:

## Forsøgspersonens rettigheder i et biomedicinsk forskningsprojekt

Som deltager i et biomedicinsk forskningsprojekt skal du vide at:

- din deltagelse i forskningsprojektet er helt frivillig og kan kun ske efter, at du har fået både skriftlig og mundtlig information om forskningsprojektet og underskrevet samtykkeerklæringen.
- du til enhver tid mundtligt, skriftligt eller ved anden klar tilkendegivelse kan trække dit samtykke til deltagelse tilbage og udtræde af forskningsprojektet. Såfremt du trækker dit samtykke tilbage, påvirker dette ikke din ret til nuværende eller fremtidig behandling eller andre rettigheder, som du måtte have.
- du har ret til at tage et familiemedlem, en ven eller en bekendt med til informationssamtalen.
- du har ret til betænkningstid, før du underskriver samtykkeerklæringen.
- oplysninger om dine helbredsforhold, øvrige rent private forhold og andre fortrolige oplysninger om dig, som fremkommer i forbindelse med forskningsprojektet, er omfattet af tavshedspligt.
- opbevaring af oplysninger om dig, herunder oplysninger om dine blodprøver og væv, sker efter reglerne i lov om behandling af personoplysninger og sundhedsloven.
- der er mulighed for at få aktindsigt i forsøgsprotokoller efter offentlighedslovens bestemmelser. Det vil sige, at du kan få adgang til at se alle papirer vedrørende din deltagelse i forsøget bortset fra de dele, som indeholder forretningshemmeligheder eller fortrolige oplysninger om andre.
- der er mulighed for at klage og få erstatning efter reglerne i lov om klage- og erstatningsadgang inden for sundhedsvæsenet.

*Ovenstående tillæg er udgivet af Den Centrale Videnskabsetiske Komité.*

*Spørgsmål til et projekt skal rettes til den regionale komité, som har godkendt projektet.*

## Appendiks III

### Lægmandsresume

#### **Bestråling af prostata og lymfeknuder hos patienter med høj risiko for tilbagefald**

#### **Bestråling af prostata og lymfeknuder hos patienter med påviste lymfeknudemetastaser**

##### **Mål:**

Forsøget vil undersøge bivirkninger og effekten af at give strålebehandling på bækkenets lymfeknuder samtidigt med strålebehandling af prostata (blærehalskirtlen).

##### **Baggrund:**

Prostatakræft er en hyppig sygdom, og patienter med høj risiko for tilbagefald af sygdommen tilbydes strålebehandling kombineret med hormonbehandling. I forbindelse med forberedelsen til strålebehandling gennemgår disse patienter lymfeknudeoperation, hvor man undersøger, om der er spredning af sygdommen til disse. Hvis der findes spredning til en eller flere lymfeknuder har man indtil videre i Danmark ikke tilbudt strålebehandling, men hormonbehandling alene, som ikke er helbredende. Hvis der ikke findes spredning, tilbydes patienterne strålebehandling. Imidlertid ved man, at lymfeknudeoperationen ikke altid er tilstrækkelig sikker, og nogle patienter vil have spredning til bækkenets lymfeknuder, uden at det opdages. Under strålebehandling er det vigtigt at opnå lokal kontrol af sygdommen dvs. at behandlingen medfører at prostatakræften ikke kommer tilbage i det bestrålede område. Uden lokal kontrol er der ikke mulighed for at overleve sygdommen.

Man har undersøgt om medbestråling af bækkenets lymfeknuder mindsker patienternes risiko for tilbagefald og dermed forbedrer overlevelsen efter strålebehandling. Undersøgelser har ikke været entydige og en sikker forbedring er endnu ikke påvist. Hos patienter med spredning til 1-2 lymfeknuder har flere små undersøgelser tydet på, at der kunne være en forbedret overlevelse ved kombination af strålebehandling af lymfeknuderne og prostata kombineret med hormonbehandling. Desværre er strålebehandling til en større del af bækkenet også forbundet med en større andel af de normale væv, der medbestråles. Dette vil være forbundet med flere akutte og sene bivirkninger.

Beskyttelse af det normale væv foregår på flere fronter. Patienterne behandles med en moderne behandlingsteknik; intensitets modulerede stråleterapi (IMRT), der kan mindske volumen af det normale væv i det høje stråledosisområde. Desuden udføres dagligt billedvejledt placering af patienten ved stråleapparatet. Således vil vi sikre, at den planlagte strålebehandling, med fokus på beskyttelse af det normale væv, bliver så præcis som muligt.

## Patientudvælgelse:

Der forventes at 80 patienter med prostatakraft vil blive inkluderet i forsøget, der vil være opdelt i en del A og en del B.

### Inklusionskriterier

#### Protokol A

1. Biopsiverificeret adenocarcinom i prostata
2. Klinisk T3
3. Et eller to af flg kriterier:
  - a. Gleason 8-10 og  $PSA \leq 70$
  - b.  $PSA \geq 30$  og  $PSA \leq 70$
4. Negativ knoglescintigrafi. Mistænkelige foci skal afkræftes med MR
5. CT eller MR abdomen og bækken samt rgt. thorax uden metastaser
6. Nx, dvs. ingen lymfeknudestaging operation foretaget
7. Accept af medicinsk kastrationsbehandling: neoadjuverende, konkommitant og adjuverende medicinsk kastrationsbehandling startende 3 måneder før strålebehandling.
8. Ingen alvorlig comorbiditet
9. Alder  $\leq 75$  år
10. Patienter med tidligere malign sygdom (fraset prostatakraft) kan inkluderes såfremt de har været sygdomsfrie min 5 år inklusion. Patienter med følgende typer cancer kan inkluderes trods diagnose/behandling indenfor de seneste 5 år: melanoma in situ, og basalcellecarcinom og planocellulært carcinom i huden.

### Eksklusionskriterier

1. Komorbiditet, som kan øge følsomhed for pelvin strålebehandling, Colitis ulcerosa, Crohns sygdom, iliostomi, colestomi, operation for rektumcancer.
2. Tidligere strålebehandling i pelvis
3. Svær kardiell eller pulmonal comorbiditet
4. ukontrolleret diabetes mellitus
5. Forhold, som betyder, at patienten ikke vil kunne færdiggøre strålebehandlingen, eller hvor man på forhånd skønner, at patienten ikke vil kunne deltage i de opfølgende kontroller, eller anden tilstand, som i behandlerens øjne forhindrer patienten i at opfylde kravene fra studiet, herunder alvorlige sprogvanskeligheder.

### Inklusionskriterier

#### Protokol B

1. Biopsiverificeret adenocarcinom i prostata
2. Nydiagnosticeret, dvs  $< 60$  dage efter start af kastrationsbehandling
3. Klinisk T1-T3
4. Gleason score 2-10
5.  $PSA \leq 70$
6. Negativ knoglescintigrafi. Mistænkelige foci skal afkræftes med MR
7. CT eller MR af abdomen og bækken samt rgt. thorax uden metastaser
8. N1 dvs påvist lymfeknudemetastase ved stagingoperation

Pelvin lymfeknudebestråling med samtidigt boost til prostata for prostatakraftpatienter i høj-risikogruppe:

Et fase I/II studium

Version 070211

Videnskabsetisk journalnr 20100203

9. Maksimalt antal lymfeknudemetastaser incl. mikrometastaser er 2
10. Maksimal størrelse af lymfeknude 2 cm
11. Accept af medicinsk kastrationsbehandling: neoadjuverende, konkomitant og adjuverende medicinsk kastrationsbehandling startende 3 måneder før strålebehandling.
12. Ingen alvorlig comorbiditet
13. Alder  $\leq 75$  år
14. Patienter med tidligere malign sygdom (fraset prostatakræft) kan inkluderes såfremt de har været sygdomsfrie min 5 år før inklusion. Patienter med følgende typer cancer kan inkluderes trods diagnose/behandling indenfor de seneste 5 år: melanoma in situ, og basalcellecarcinom og planocellulært carcinom i huden.

Eksklusionskriterier som under protokol A

### Metode:

Før indgang i forsøget:

1. Patienten screenes i henhold til in- og eksklusionkriterier.
2. Journaloptagelse, blodprøver.
3. CT scanning eller MR scanning af maven og røntgenundersøgelse af lungerne
4. Knoglescanning

Efter inklusion:

1. Planlægnings-CT skanning efter forudgående markøranlæggelse i prostata

Strålebehandlingen planlægges så prostata modtager modtager 74 Gy og lymfeknuderne 55 Gy. Prostata og lymfeknuder behandles samlet over 37 stråledage. Behandlingen gives med den moderne stråleteknik. Placering af patienten baseres på daglig billedvejledning med patienten på behandlingslejet.

Før og ved afslutning af strålebehandlingen registreres akutte bivirkninger til strålebehandlingen, samt tages blodprøver.

### Opfølgning

1. Evaluering af akutte og sene bivirkninger 3, 6, 12, 24, 36 samt 60 måneder efter endt strålebehandling.
2. Blodprøvetagning PSA ved samme tidspunkter.

Registrering af bivirkninger foregår med standardiseret lægeadministreret spørgeskema (CTCAE v 4.0) (kan i nogle tilfælde foregå telefonisk), og selvudfyldt bivirkningsskema. Dette skema er et skema kombineret af velkendte spørgeskemaer vedr. symptomer fra blære og seksualfunktion samt et livskvalitets-skema. (Danpss, EPIC og EORTC C30) Desuden består det af spørgsmål fra et spørgeskema udviklet på tarmkirurgisk afdeling P, Århus Sygehus. Disse spørgsmål er afprøvet hos patienter og fundet velegnet.

### Bivirkninger, risici og ulemper:

1. Ved MR og CT skanninger kan der være ventetid. Samlet skal patienten afsætte ca. 2 timer. MR og CT kontraststof gives i en blodåre (vene) på armen. Ud over let smerte ved selve

Pelvin lymfeknudebestråling med samtidigt boost til prostata for prostatakræftpatienter i høj-risikogruppe:

Et fase I/II studium

Version 070211

Videnskabsetisk journalnr 20100203

stikket er en lille risiko for efterfølgende infektion. Kontraststoffet kan i sjældne tilfælde påvirke nyrefunktionen og gives derfor kun ved normal nyrefunktion (normal creatinin). Meget sjældent ses alvorlig allergisk reaktion.

2. Anlæggelse af markører af prostata, enten guldmærker eller prostataspiral. Denne anlæggelse vil også finde sted hvis patienten skal behandles efter normal standard. Guldmærker (sigtekorn) eller en prostataspiral (stent) vil blive oplagt. Guldmærkerne oplægges gennem endetarmen med en nål, og der gøres ultralydsundersøgelse mhp. at sikre placeringen. Dette kan give smerter. Der gives forebyggende antibiotika. Markørerne bliver liggende i prostata også efter strålebehandling. Spiral anlægges gennem kateter i urinrøret. Oplægningen foregår i lokalbedøvelse og varer ca. ½ time. Der kan være nogen smerte i forbindelse med oplægningen af spiralen. Der udleveres forebyggende antibiotika samt smertestillende tabletter. Der vil i dagene efter indgrebet kunne være lidt blod i urinen, og der kan forekomme hyppige og sviende vandladninger. Som regel forsvinder generne i løbet af et par dage. En mere sjælden men dog alvorlig bivirkning af stenten kan være, at man ikke kan komme af med vandet. Cirka en uge efter anlæggelsen foretages en MR scanning for at sikre, at spiralen ligger korrekt. Ca. 3 måneder efter afsluttet strålebehandling fjernes metalspiralen.
3. Planlægnings-CT adskiller sig ikke fra almindelige CT skanninger, dog anvendes der ikke kontrast. Tidsforbruget kan dog være højere på grund af ventetid.
4. Strålebehandling af prostatakræft giver hyppigt akutte bivirkninger, og mindre hyppigt sene bivirkninger. De akutte bivirkninger består typisk af diarre, smerte ved afføring, bydende afføringstrang, smerte eller bydende vandladning, svie og hyppige vandladninger, samt besvær med at lade vandet. Sene bivirkninger til strålebehandling består typisk af ændret afføringsmønster, smerte eller bydende afføring, blod eller slim i afføringen, smerte eller bydende vandladning, hyppig vandladning samt påvirkning af seksualfunktion. Sjældent ses operationskrævende bivirkninger i form af forsnævret urinrør, eller blødning fra endetarmen. Akutte bivirkninger forsvinder nogle uger efter endt behandling, men kan give anledning til indlæggelser og pauser i strålebehandling. Sene bivirkninger kan opstå fra måneder til år efter endt strålebehandling og vil typisk være blivende. Ved deltagelse i forsøget kan øget risiko for strålerelateret bivirkninger på grund af medbestråling af mere normalvæv ikke udelukkes.
5. I forbindelse billedvejledt strålebehandling udsættes patienterne for ekstra "stråling". Stråledosis ved billedoptagelse er meget mindre end ved selve strålebehandling. Denne risiko skal ses i lyset af, at patienterne i gennemsnit er ældre, og en ny kræftsygdom udvikler sig meget langsomt. Derfor vil den ekstra stråledosis i forbindelse med ekstra undersøgelser ikke have nogen behandlings, bivirknings eller overlevelsesmæssig betydning.

### **Videnskabsetisk redegørelse:**

Forsøget vil blive gennemført i overensstemmelse med den 5. version af Helsinki Deklarationen. Forsøget påbegyndes først, når det er godkendt af Etisk Komite for Region Midt. Oplysningerne vedrørende forsøgspersoner beskyttes efter Lov om behandling af personoplysninger og Sundhedsloven, afsnit 3 vedrørende patienters retsstilling. Håndtering, bearbejdning og arkivering

af data foregår på Onkologisk afdeling, Århus Sygehus, samt i centralt register under Daproca og endvidere i Work Package 9 i Danish Center for Interventional Research in Radiation Oncology.

Ved første informationssamtale/journaloptagelse tager informationen udgangspunkt i den skriftlige patientinformation, og en skriftlig patientinformation indeholdende samtykkeerklæring og fuldmagt udleveres til patienten. Den skriftlige patientinformation, samtykkeerklæring og fuldmagt er udarbejdet i overensstemmelse med alle gældende myndighedskrav.

Patienterne vil få både mundtlig og skriftlig information om projektet, og de oplyses om deres mulighed for at have en bisidder med ved samtalerne. Det vil blive mundtligt og skriftligt fremgå at deltagelse er frivillig og at et eventuelt tilsagn om deltagelse til hver en tid og uden begrundelse vil kunne trækkes tilbage. Dette vil ikke påvirke patientens efterfølgende behandling.

Der redegøres for projektets formål, baggrund, økonomisk støtte og hvilke fordele projektets gennemførelse kan have for forsøgspersonen. De praktiske omstændigheder omkring strålebehandling og om forudsigelige ulemper, bivirkninger og risici beskrives. Specielt gøres opmærksom på øget risiko for bivirkninger forbundet med forsøget ved øget volumen i forbindelse med behandlingen og de billeddiagnostiske undersøgelser. Hvis patienten ønsker at deltage i forsøget, skal denne efter nødvendig og passende betænkningstid (mindst 24 timer) afgive skriftligt informeret samtykke, inden inklusion i forsøget og inden eventuelle forsøgsspecifikke procedurer. Den skriftlige patientinformationer er udformet på dansk, og derfor indhentes kun informeret samtykke fra dansk talende patienter.

Original underskrevet samtykkeerklæring opbevares af investigator og en kopi lægges i journal. Hvis der under gennemførelsen af forsøget fremkommer nye oplysninger om effekt, risici, bivirkninger, komplikationer eller ulemper, vil investigator eller anden læge med indsigt i forsøget informere patienterne derom.

Risici ved behandlingen er beskrevet i detaljer i ovenstående afsnit om bivirkninger. Samlet vurderes risiko, ulempe, bivirkninger inklusiv udsættelse for ekstra ioniserende stråling at være acceptable i forhold til potentielle fordele for patienten, projektets formål og fremtidige forskning.

Patientens fordele ved at deltage i forsøget vil primært være en præcis, billedvejledt moderne strålebehandling, hvor medbestråling til bækkenlymfeknuder teoretisk set kan føre til øget sygdomskontrol og forbedret overlevelse. Patienter med lymfeknudemetastaser vil kunne tilbydes strålebehandling med helbredende potentiale, hvor sådanne patienter i dag alene tilbydes endokrin behandling, hvilket ikke anses for at have helbredende potentiale. Sekundært vil øget fokus og registrering af bivirkninger under og efter strålebehandlingen give mulighed for tidlig symptomlindrende behandling. (og også til at monitorere mængden af bivirkninger ved den mere ekstensive behandling). Forsøget vil være medvirkende til at forbedre strålebehandlingen for prostatakræft. Forsøget vil generelt bidrage til forskning i moderne og billedvejledt strålebehandling, idet data indsamlet under forsøget muliggør forskning i konform registrering og af dosis-volumen forhold ved IGRT, herunder mulighed for at forske i muligheden for at reducere sikkerhedsmargin. Dette kunne meget vel udnyttes ved strålebehandlingen af andre kræftsygdomme.



**Økonomisk støtte:**

Der ydes ikke økonomisk støtte til projektet, og de deltagende afdelinger har ikke økonomisk interesse i forsøget.

# FORSØGSPROTOKOL

Tillægsprotokol til PROPEL protokollen;

Pelvin lymfeknudebestråling med samtidigt boost til prostata for  
prostatakræftpatienter i høj-risikogruppe:  
Et fase I/II studium

Indsamling af biologisk materiale fra  
prostatacancerpatienter behandlet som led i  
DAPROCA<sub>s</sub> PROPEL A og B protokoller

Videnskabsetisk anmeld.nr. 27080

**Hovedansvarlig studiekoordinator:**

Tel. +45 8949 3904 Overlæge Lise Bentzen, Onkologisk Afdeling, Århus Sygehus

Fax: +45 8949 2530 E-mail: lisebent@rm.dk

**Ansvarlig studiekoordinator:** 1. reservelæge, Ph.D. Nicolaj Andreassen: E-mail

nicolaj@oncology.dk

Afdeling for Eksperimentel Klinisk Onkologi Århus Sygehus Nørrebrogade 44, byg 5 8000 Århus C	Prof, dr.med. Jens Overgaard MSc. Ph.D. Jan Alsner 1. reservelæge, Ph.D. Nicolaj Andreassen
--	---

**Deltagende afdelinger:**

Onkologisk Afdeling Ålborg Sygehus – Afsnit Syd Hobrovej 99 9100 Ålborg	Protokolansvarlig Overlæge Mats Holmberg E-mail: mrhh@rn.dk
Onkologisk Afdeling Århus Sygehus Nørrebrogade 44 8000 Århus C	Protokolansvarlig Overlæge Lise Bentzen E-mail: lisebent@rm.dk
Onkologisk Afdeling Vejle Sygehus Kabbeltoft 25 7100 Vejle	Protokolansvarlig Overlæge Inge Mejlholm E-mail: Inge.Mejlholm@slb.regionsyddanmark.dk
Onkologisk Afdeling R Odense Universitetshospital Sdr. Boulevard 29 5000 Odense C	Protokolansvarlig Overlæge Steinbjørn Hansen E-mail: steinbjoern.hansen@ouh.regionsyddanmark.dk
Onkologisk Afdeling Amtssygehuset Herlev Herlev Ringvej 2730 Herlev	Protokolansvarlig Overlæge Lisa Sengeløv E-mail: lise@heh.regionh.dk
Finsencentret, Rigshospitalet Blegdamsvej 9 2100 København Ø	Protokolansvarlig Overlæge Peter Meidahl Petersen E-mail: peter.meidahl.petersen@rh.regionh.dk

## Baggrund:

Strålebehandling medfører potentielt en række bivirkninger. Flere fund peger i retning af, at den enkelte patients risiko for stråleskader afhænger af individuelle biologiske forhold, herunder genetiske faktorer (1). Således har en række mindre studier vist en sammenhæng mellem enkeltbase-polymorfier i visse gener og risikoen for udvikling af især sene stråleskader (2,3). Ligeledes har tidligere studier givet holdepunkter for, at der er en sammenhæng mellem klinisk strålefølsomhed og genspressionsmønstret i fibroblaster bestrålet *in vitro* (4). Endeligt har en række undersøgelser vist, at udviklingen af strålebivirkninger er nært knyttet til sekretion af en række cytokiner i de bestrålede væv (5). Cytokinerne synes at forekomme med forskellig tidsmæssig relation til selve bestrålingen (6).

Prostatacancerpatienter som strålebehandles som i DAPROCA's protokol om pelvin lymfeknudebestråling får i forbindelse med deres follow-up foretaget en ret omfattende bivirkningsregistrering. Ligeledes er den anvendte behandlingsteknik kendt i detaljer. Såfremt kærneholdigt biologisk materiale fra disse patienter tilvejebringes, kan indflydelsen af forskellige genetiske variationer på strålefølsomheden undersøges. Ved at etablere levende cellekultur fra de enkelte patienter, vil det endvidere være muligt at studere biologiske processer med relation til strålebivirkninger f.eks. ved bestråling af cellerne *in vitro*. Slutteligt vil tilvejebringelse af konsekutive blodprøver fra patienterne muliggøre undersøgelse af forskellige serummarkører og deres sammenhæng med udviklingen af forskellige strålebivirkninger.

## Formål:

Formålet med undersøgelsen er at indsamle biologisk materiale, der muliggør et nøjere studie af de biologiske faktorer der formodes at have betydning for den enkelte patients strålefølsomhed. Dette, dels ved at undersøge om visse genetiske markører korrelerer med risikoen for stråleskader i normalvæv, dels ved at gennemføre forsøg på cellekultur *in vitro* som kan belyse mere mekanistiske forhold omkring udviklingen af stråleskader. Endvidere vil mulige sammenhænge mellem serummarkører og udvikling af stråleskader kunne studeres.

## Inklusionskriterier:

- Patienten inkluderet i DAPROCA's studie om pelvin lymfeknudebestråling
- Informeret samtykke.

## Metoder:

I forbindelse med at den enkelte patient inkluderes i studiet, vil der blive taget en lille overfladisk hudbiopsi. Alternativt kan biopsien tages i forbindelse med en af de efterfølgende kontrolundersøgelser.

Biopsien tages enten medalt på overarmen eller svarende til hofteregionen. Biopsien har sædvanligvis en størrelse, der er mindre end et riskorn. Efter afspritning af huden tages biopsien

ved, at der med en krum pincet klemmes på huden, så der fremkommer en ganske lille fold. Den del af hudfolden, der prominere op over pincetten bortskæres med et skalpelblad. Efterfølgende påsættes et plaster. Der er sædvanligvis ikke behov for bedøvelse af nogen art. Biopsien anbringes umiddelbart i næringsmedie, hvorefter den i en dertil indrettet transportcontainer sendes med almindelig post til; Afdeling for Eksperimentel Klinisk Onkologi, Bygning 5, Århus Sygehus, Nørrebrogade 44, 8000 Århus C.

Fra hudbiopsien vil der blive etableret fibroblastkultur (7). DNA fra de dyrkede fibroblaster tænkes anvendt til analyse af enkeltbase-polymorfier og andre genetiske variationer med potentiel indflydelse på organismens reaktion på bestråling. De dyrkede fibroblaster tænkes endvidere anvendt til undersøgelse af gen-ekspressionsmønstret efter bestråling *in vitro* samt til studier af andre cellulære og sub-cellulære reaktioner på bestråling. De indsamlede serumprøver vil kunne danne udgangspunkt for undersøgelse af bestemte serummarkører eller bredere 'proteom-studier'.

Idet projektets formål i første omgang er at få etableret en bio-bank med materiale fra patientkohorten, ligger det endnu ikke fuldstændigt fast, hvilke undersøgelser der skal foretages på det indsamlede materiale. Materialet vil eventuelt kunne indgå som en del af større studier som led i nationalt eller internationalt samarbejde. Herved vil det være muligt at undersøge forhold som kræver deltagelse af et større antal forsøgspersoner.

### **Antal inkluderede patienter**

Det antages, at der inkluderes 80 patienter i Daprocas Propel A og B. Det skønnes, at ca. 40 patienter vil acceptere deltagelse i herværende tillægsprotokol. Patienterne vil blive adspurgt om deltagelse, hvis de accepterer deltagelse i Propel A eller B.

### **Etiske overvejelser:**

Deltagelse forudsætter informeret samtykke. Patienten kan til enhver tid trække sig ud af undersøgelsen, hvorefter det biologiske materiale vil blive destrueret. Udover bioptering og blodprøvetagningen medfører studiet ikke ubehag for patienten. Fraset udvikling af et ganske lille ar vurderes der ikke at være nogen reel risiko for varige men eller skader. Patienternes tidsforbrug i forbindelse med bioptering og blodprøvetagning er minimal og vil som udgangspunkt ikke kræve fremmøde, udover hvad der er planlagt som led i efterkontrollen. Der vil udelukkende blive foretaget analyse af biologiske markører der relaterer sig til udviklingen af normalvævsskader. Der vil således ikke blive undersøgt for (genetiske eller andre) markører, der vides at give information om andre prognostiske forhold eller sygdomsrisiko for patienten eller dennes slægtninge.

## Referencer

- 1) Genetic markers for prediction of normal tissue toxicity after radiotherapy. Alsner J, Andreassen CN, Overgaard J. *Semin Radiat Oncol*. 2008 Apr;18(2):126-35.
- 2) Andreassen CN and Alsner J. Genetic variants and normal tissue toxicity after radiotherapy: A systematic review. *Radiother Oncol*. 2009 Sep; 92(3):299-309 (2009).
- 3) TGFB1 single nucleotide polymorphisms are associated with adverse quality of life in prostate cancer patients treated with radiotherapy. Peters CA, Stock RG, Cesaretti JA, Atencio DP, Peters S, Burri RJ, Stone NN, Ostrer H, Rosenstein BS. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Mar 1;70(3):752-9.
- 4) Radiation-induced gene expression in human subcutaneous fibroblasts is predictive of radiation-induced fibrosis. Rødningen OK, Børresen-Dale AL, Alsner J, Hastie T, Overgaard J. *Radiother Oncol*. 2008 Mar;86(3):314-20.
- 5) Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. Bentzen SM. *Nat Rev Cancer*. 2006 Sep;6(9):702-13
- 6) A perpetual cascade of cytokines postirradiation leads to pulmonary fibrosis. Rubin P, Johnston CJ, Williams JP, McDonald S, Finkelstein JN. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Aug 30;33(1):99-109.
- 7) Relationship between the in vitro radiosensitivity of skin fibroblasts and the expression of subcutaneous fibrosis, telangiectasia, and skin erythema after radiotherapy. Johansen J, Bentzen SM, Overgaard J, Overgaard M. *Radiother Oncol*. 1996 Aug;40(2):101-9.

## Appendiks V

### PATIENTINFORMATION

#### HUDCELLE-UNDERSØGELSE I FORBINDELSE MED STRÅLEBEHANDLING AF PROSTATAKRÆFT

##### Indledning

Du har fået påvist kræft i prostata, og på baggrund af de undersøgelser, som du allerede nu har fået udført, vil vi tilbyde dig strålebehandling.

Du er i den forbindelse blevet informeret om en videnskabelig undersøgelse, hvor en ny form for strålebehandling undersøges, og som betyder, at der vil blive foretaget en grundig opfølgning af dig over de kommende 5 år.

Vi henvender os til dig for at spørge, om du vil deltage i et tillægssforsøg knyttet til den videnskabelige undersøgelse af den nye form for strålebehandling.

##### Baggrund

Vi har igennem en længere årrække forsket i, hvordan bivirkninger til strålebehandling opstår, og hvorfor nogle patienter får flere bivirkninger end andre. En af de måder, som sådanne undersøgelser kan gennemføres på, er ved at studere, hvordan bindevævsceller fra huden reagerer på bestråling. Vi kan herefter sammenholde resultatet fra disse undersøgelser med de bivirkninger, som den enkelte patient har haft efter strålebehandling. Ligeledes vil undersøgelse af gentagne blodprøver kunne øge vores forståelse af, hvordan strålebivirkninger opstår.

Eftersom du skal strålebehandles og efterfølgende vil gå til grundig kontrol, vil det være af stor værdi for os, om vi også kunne få adgang til hudceller og blodprøver fra dig.

Som led i en videnskabelig undersøgelse vil vi hermed spørge om lov til at foretage en mindre hudprøve på dig. Ligeledes vil vi gerne tage en blodprøve ved start og slutning af strålebehandling samt 6 gange, hvor du alligevel møder til kontrol.

##### Hvad skal der foretages?

Ved undersøgelsen tages en overfladisk hudprøve på få millimeter fra armen, størrelsen svarer til et riskorn. Fjernelsen af hudprøven medfører kun let smerte ganske kortvarigt og kræver ikke bedøvelse. Hudprøven skal kun tages én gang.

Efterfølgende vil vi anvende bindevævsceller fra hudprøven til forskellige analyser. Resultaterne herfra vil blive sammenholdt med optegnelserne over dine bivirkninger samt med de blodprøver, som du får taget under kontrolforløbet.

Undersøgelsen vil ikke få betydning for din videre behandling eller kontrol, men vil forhåbentligt give os mulighed for at forbedre strålebehandlingen til fremtidige patienter.

**Undersøgelsen er frivillig**

Vi gør opmærksom på at deltagelse i undersøgelsen er helt frivillig. Du kan på ethvert tidspunkt trække dit samtykke til deltagelse tilbage. Hvis du ikke ønsker at deltage, vil det ikke have indflydelse på hverken din fremtidige behandling eller vores forhold til dig.

Såfremt du har yderligere spørgsmål, er du velkommen til at kontakte Læge Nicolaj Andreassen, Afd. for Eksperimentel Klinisk Onkologi, Århus Sygehus, telefon 8949 3333.



## Samtykke

### HUDCELLE-UNDERSØGELSE I FORBINDELSE MED STRÅLEBEHANDLING FOR PROSTATAKRÆFT

Undertegnede

Navn: .....  
(evt. patient label)

Fødselsdato: .....  
(evt. patient label)

Erklærer:

- At jeg er indforstået med at deltage i ovennævnte forsøg
- At jeg er blevet grundigt informeret om forsøget både mundtligt og skriftligt
- At jeg har modtaget en kopi af deltagerinformationen og samtykkeerklæringen
- At mine rettigheder er blevet tydeligt forklaret for mig
- At jeg er indforstået med, at det biologiske materiale, der bliver udtaget ved min deltagelse i dette forsøg, opbevares med henblik på fremtidig forskning.

Min deltagelse er fuldstændig frivillig. Jeg har mulighed for både mundtligt og skriftligt at trække mit samtykke tilbage på et hvilket som helst tidspunkt uden at skulle give nogen forklaring på dette. Dette vil ikke påvirke mit tilhørsforhold til min behandlende læge.

Dato: .....

Deltagers underskrift: .....  
(skrives af deltager)

Dato: .....

Informerende læges navn: .....  
(skrives af lægen)

Informerende læges underskrift: .....

Dato: ..... Forsøgsansvarlige læges navn: .....  
(skrives af lægen)

Forsøgsansvarlige læges underskrift: .....

## Appendiks VI

### Tillægsprotokol til PROPEL protokollen;

#### Pelvin lymfeknudebestråling med samtidigt boost til prostata for prostatakræftpatienter i høj-risikogruppe: Et fase I/II studium

##### Lægmandsbeskrivelse

Strålebehandling for kræft medfører risiko for en række bivirkninger. En af disse bivirkninger er såkaldt fibrose, hvor en del af det bestrålede væv omdannes til bindevæv / arvæv. Herved bliver vævet mere fast og ueftergiveligt. Fibrose kan medføre forskellige problemer for patienten. For eksempel kan fibrose i underhud og bløddele resultere i bevægeindskrænkning og kosmetiske problemer. Fibrose i forskellige organer kan nedsætte disses funktion. Fibrose er derfor en betydningsfuld bivirkning.

Risikoen for at udvikle fibrose synes at variere fra patient til patient. Såfremt det var muligt på forhånd at forudsige den enkelte patients tilbøjelighed til fibroseudvikling, kunne man individualisere behandlingen så bivirkninger i videst muligt omfang undgås. Endvidere vil en øget forståelse af de mekanismer der fører til fibroseudvikling potentielt muliggøre udvikling af medicin der kan forebygge eller mindske fibrosedannelsen.

Formålet med den videnskabelige undersøgelse er at afklare, om der er en sammenhæng mellem genetisk variation i et bestemt gen og risikoen for fibroseudvikling. Endvidere ønsker vi at studere hvad der sker inden i bindevævsceller når de bestråles i laboratoriet. Her vil vi særligt undersøge hvilke gener der aktiveres, når cellerne udsættes for bestråling. Ved at tage gentagne blodprøver under kontrolforløbet, kan man studere nogle af de processer, der foregår i kroppen når eventuel fibrose udvikles.

Forsøget foregår ved at der tages en ganske lille hudprøve fra armen eller hoften. Fra hudprøven vil der efterfølgende blive dyrket bindevævsceller, som kan anvendes til de ovennævnte undersøgelser. Ligeledes vil vi tage en almindelig blodprøve ved nogle af de planlagte kontrolundersøgelser som patienten alligevel skal til. Herefter vil vi sammenholde resultaterne af forsøgene med de optegnelser over strålebivirkninger som i forvejen foretages som led i patienternes efterkontrol. En del af bindevævscellerne fryses ned, så de i fremtiden vil kunne bruges til andre forsøg, der kan øge vores viden om, hvordan strålebivirkninger opstår og hvorfor nogle får flere bivirkninger end andre.

Det forventes at der skal indgå ca. 40 patienter i undersøgelsen. Deltagelse er frivillig og samtykket til deltagelse vil til enhver tid kunne trækkes tilbage. Tidsforbruget ved at indgå i undersøgelsen er minimalt, idet hudprøven og blodprøverne kan tages på få minutter. Deltagelse medfører ikke andet ubehag end en kortvarig let smerte når hudprøven og blodprøverne tages. Udover at patienterne kan få et lille ar hvor hudprøven er taget, er der ingen reel risiko for men.